UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 15

Contribution à l'étude du phénomène de blocage au cours des traitements sulfamidés

(Sulfamidopyridine et Sulfamidothyazol)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Décembre 1941

par

ANDRÉ POIRIER-COUTANSAIS
Élève du Service de Santé de la Marine
Diplômé d'Hygiène
né le 15 Mars 1913 à Laval (Mayenne)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. JANBON, Professeur, *Président.*
CRISTOL, Professeur.
GRANEL, Professeur.
TRUC, agrégé.
Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ

1941

Contribution à l'étude du phénomène de blocage au cours des traitements sulfamidés

(Sulfamidopyridine et Sulfamidothyazol)

A. POIRIER-COUTANSAIS

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 15

Contribution à l'étude du phénomène de blocage au cours des traitements sulfamidés

(Sulfamidopyridine et Sulfamidothyazol)

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 23 Décembre 1941

par

ANDRÉ POIRIER-COUTANSAIS
Élève du Service de Santé de la Marine
Diplomé d'Hygiène

né le 15 Mars 1913 à Laval (Mayenne)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. JANBON, Professeur, *Président.*
CRISTOL, Professeur.
GRANEL, Professeur.
TRUC, agrégé.
Assesseurs

MONTPELLIER
IMPRIMERIE DE LA CHARITÉ
—
1941

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

PROFESSEURS

Anatomie	MM. J. DELMAS
Histologie	TURCHINI
Physiologie	L. HÉDON
Chimie biologique médicale et toxicologie	CRISTOL
Physique médicale	PECH
Anatomie pathologique et médecine expérimentale	BAUMEL
Microbiologie	LISBONNE
Pathologie et thérapeutique générales	PAGÈS
Thérapeutique et matière médicale	JANBON
Hydrologie thérapeutique et climatologie	PUECH
Hygiène	CARRIEU
Médecine légale et médecine sociale	VIDAL
Pathologie médicale et clinique propédeutique	BOULET
Clinique médicale	RIMBAUD GIRAUD, *doyen*
Clinique chirurgicale	MASSABUAU, assesseur RICHE
Clinique obstétricale	P. DELMAS
Clinique des maladies mentales et nerveuses	EUZIÈRE,
Clinique des maladies des enfants et hygiène du premier âge	BOUDET
Clinique de dermato-syphiligraphie	MARGAROT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ETIENNE
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU
Clinique gynécologique	LAPEYRE
Clinique ophtalmologique	DÉJEAN
Clinique oto-rhino-laryngologique et maxillo faciale	TERRACOL
Radiologie (ch. de c.)	LAMARQUE
Anatomie (ch. de c.)	LAUX
Histologie (ch. de c.)	GRANEL
Propédeutique chirurgicale (ch. de c.)	AIMES

HONORARIAT

Professeurs honoraires :
MM. TÉDENAT, FORGUE, ESTOR,
BERTIN-SANS, GALAVIELLE, BOSC, VIRES, VILLARD, CABANNES,
GRYNFELTT.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Pathologie externe	MM. MOURGUE-MOLINES, agr.
Médecine opératoire	ROUX, agrégé.
Chirurgie expérimentale	GUIBAL, agrégé.
Accouchements	CADÉRAS de KERLEAU, agr.
Clinique de la tuberculose	VIDAL, professeur.
Clinique propédeutique médicale	P. RIMBAUD, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses	JANBON, professeur.
Stomatologie	Dr FERRIER, ch. de c.
Histoire naturelle médicale	HARANT, agrégé.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Médecine,	MM. P. RIMBAUD BOUCOMONT BERT,	Chirurgie	MM. MOURGUE-MOLINES GUIBAL ROUX
Urologie,	TRUC	Bactériologie	CARRÈRE
Chimie	MONNIER	Histoire nat. méd. et Parasitologie	HARANT
		Obstétrique	CADÉRAS DE KERLEAU
		Chargé d'Agrégation	LAFON

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. JANBON, Professeur, *Président*
CRISTOL, Professeur.
GRANEL, Professeur.
TRUC, agrégé

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Faible témoignage de ma reconnaissance et de ma très sincère affection.

A MES FRÈRES, A MA SŒUR

A MON ONCLE, A MA TANTE

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DE SANTÉ NAVALE

A TOUS LES MIENS

DE PARENTÉ ET DE CŒUR

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

ET DE L'ÉCOLE DE MÉDECINE D'ANGERS

(1935-1939)

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

(1941)

A NOS PROFESSEURS DE L'ÉCOLE

DU SERVICE DE SANTÉ DE LA MARINE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL SOLCARD

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Associé national de l'Académie de Chirurgie
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

A MONSIEUR LE MÉDECIN EN CHEF VARACHE

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales
Officier de la Légion d'Honneur
Médaille Militaire
Croix de Guerre

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHAPTAL

Chargé des Travaux de Thérapeutique

qui nous a permis de mener à bien cette thèse et auquel nous tenons à exprimer nos remerciements les plus vifs pour la constante bienveillance dont il a fait preuve à notre égard.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LAZERGES

Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine

qui voulut bien nous mettre au courant de la technique des dosages nécessaires à ce travail, et dont les conseils éclairés nous furent utiles à maintes reprises.

Qu'il trouve ici l'expression de nos sincères remerciements.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON

Professeur de Thérapeutique et Matière médicale
à la Faculté de Médecine de Montpellier
Croix de Guerre

auquel nous devons le sujet et la direction de cette thèse qu'il nous fait l'honneur de présider.

Qu'il veuille bien accepter ici avec notre plus vive gratitude, l'hommage respectueux de ce travail.

A NOS JUGES

INTRODUCTION

Dans son service de la Clinique Pasteur le PROFESSEUR M. JANBON poursuit, depuis son retour des armées, l'étude de l'action thérapeutique et du métabolisme des sulfamides. Il nous a fait l'honneur de nous admettre à participer à ses travaux, et nous a confié la réalisation d'une partie des dosages de sulfamides dans les liquides biologiques, recherches que nous avons effectuées sous la direction technique de Monsieur le DOCTEUR LAZERGES, chef du laboratoire des Cliniques à la Faculté, et avec la collaboration de R. SARRAN, Interne des Hôpitaux.

Le PROFESSEUR JANBON nous a de plus confié une série d'observations, qui sont à la base de ses recherches, pour l'édification de ce travail de thèse.

Le DOCTEUR CHAPTAL, chargé des travaux de thérapeutique et assistant à la Clinique Pasteur, a d'autre part bien voulu nous aider de ces conseils éclairés. Qu'il trouve ici, avec M. le Professeur JANBON, l'expression de nos remerciements.

PRÉAMBULE

COMPORTEMENT DES SULFAMIDES DANS L'ORGANISME. INTERVENTION TISSULAIRE

La conception que l'on se fait d'ordinaire du comportement des sulfamides dans l'organisme ne correspond que pour une part à la réalité. Les travaux du Professeur JANBON contribuent de la façon la plus nette à le démontrer.

Il est admis que les sulfamides ne s'accumulent pas. De fait leur concentration dans les humeurs, et en particulier dans le sang, ne dépasse pas un certain niveau par la consommation d'une même dose quotidienne. Il y a aussi, dans la règle, au cours d'un traitement continu, une proportionnalité étroite entre la quantité administrée et le taux sanguin ; et l'expérience montre que, si l'on abaisse les doses ou si l'on interrompt la médication, le chiffre de la sulfamidémie (tout au moins en ce qui concerne le sulfamide *libre*) s'abaisse parallèlement et devient rapidement

nul. Si l'on considère enfin que l'élimination urinaire s'instaure très précocément et se trouve pratiquement terminée (du moins encore pour la sulfamide libre) 48 heures environ après la fin du traitement, *on tend à conclure que le sulfamide administré diffuse rapidement dans l'organisme et se contente d'y « transiter »*. D'où la règle pratique (et, en fait, très judicieuse) de la prescription de petites doses fréquemment renouvelées pour maintenir la concentration humorale (sanguine ou rachidienne) à un taux utile.

Cependant notre Maître le Professeur JANBON attire l'attention sur l'importance de **trois notions** déjà acquises qu'il a contribué à établir et qui laissent à penser que les choses ne se passent pas aussi simplement que le suppose l'interprétation courante :

1) La première de ces notions est celle des **bilans sulfamidés** ;

2) La deuxième, celle de la **sulfamido-conjugaison** ;

3) Enfin la troisième est celle du **phénomène de blocage du sulfamide.**

A) LES BILANS SULFAMIDÉS :

Des recherches précises ayant montré que l'élimination par la sueur, la salive, le lait, les matières fécales, était insignifiante, c'est pratiquement l'excrétion urinaire qui mesure l'importance des « sorties ». Le bilan peut donc s'exprimer (du moins avec une approximation suffisante en clinique)par le rapport :

$$\frac{\text{sulfamide administré}}{\text{sulfamide retrouvé dans les urines}}$$

la comparaison des chiffres de l'excrétion urinaire et de la quantité absorbée permettant d'apprécier l'importance du sulfamide non éliminé.

Cette quantité non éliminée est variable selon la *nature chimique du produit et selon la posologie utilisée.* C'est ainsi que le 1162 F. est plus complètement et plus vite excrété que le 693. Dans une communication récente, TREFOUEL donne les chiffres

suivants : 78 à 95 p. 100 en 48 heures pour le premier, 60 à 90 p. 100 en 72 heures (et jusqu'à 90 heures) pour le second. M. le Professeur CRISTOL et ses collaborateurs, utilisant la technique de dosage de PAGET, ont trouvé des pourcentages un peu inférieurs (70 à 80 p. 100) en 24 heures. Ces chiffres ne sont, il est vrai, valables que pour l'ingestion d'une dose unique et modérée (de l'ordre de 0,10 cg. par kilogramme du poids corporel). La proportion de la « perte » paraît, en effet, s'élever avec la quantité administrée.

Il y a plus, et la proportion de la quantité non éliminée s'avère très variable selon la *qualité du terrain*. Beaucoup de notions concernant l'élimination (et d'une manière plus générale le comportement des sulfamides) sont basées sur l'expérimentation sur l'animal ou sur l'homme *sain*. On ne saurait en inférer ce qui se passe réellement chez l'homme malade, et plus précisément chez l'homme atteint d'une infection générale. Dans de telles conditions, les chiffres obtenus paraissent s'éloigner sensiblement des données un peu théoriques de l'expérimentation « à froid ». Dans certaines des observations que le Professeur JANBON nous a confiées et dont nous donnerons plus loin le détail, on a pu noter des éliminations de 52 à 13 p. 100 (pour le 693) et de 38 à 16 p. 100 (pour le 2090).

Quel est le sort du sulfamide ainsi « perdu » ? Est-il immédiatement désintégré ? Est-il fixé par les tissus ? Le rôle de ces derniers est, nous le verrons, actuellement prouvé par des données indiscutables.

B) LA SULFAMIDO-CONJUGAISON.

Il est une autre constatation qui laisse entrevoir cette intervention tissulaire, c'est la transformation dans l'organisme d'une partie du sulfamide en un **dérivé acétylé** (ou sulfamido-conjugaison). Les dosages montrent que la proportion du sulfamide conjugué par rapport au sulfamide total, s'élève progressivement au cours du traitement et exprime, après le traitement, la plus

grande partie, puis la totalité du sulfamide des humeurs et des urines. Pour le 693 et le 2090 en particulier, c'est très précocement que l'on enregistre un taux important de sulfamide acétylé.

C) LE PHÉNOMÈNE DE BLOCAGE.

La troisième notion qui explique, en partie du moins, les deux précédentes et qui confirme une intervention active des tissus, est le **phénomène du blocage du sulfamide.**

Nous nous proposons ici, d'en montrer l'existence pour la **sulfamidopirydine (693 ou Dagénan)** et pour le **sulfamidothiazol (2000 ou Thiazomide)**, nous basant pour cela sur 11 *observations* prises à la Clinique Pasteur de l'Hôpital Saint-Eloi. Cinq de ces observations sont relatives à des malades traités par la sulfamidopyridine, et six à des malades traités par le Sulfamidothiazol.

CHAPITRE PREMIER

LE PHÉNOMÈNE DE BLOCAGE DES SULFAMIDES

1° TRAVAUX ANTÉRIEURS.

Pour la première fois, M. A. GERMAIN (de Lorient), Médecin en Chef de la Marine, et MM. GAUTRON et P. MORAND, Médecin et Pharmacien Chimiste de 1re classe de la Marine [1] (1), ont au cours d'une méningite à pneumocoques traitée par le 1162 F. observé le phénomène. Voici un résumé de leur observation :

« Un de leurs malades, T... (F.), soldat de 22 ans, est atteint de méningite aiguë à pneumocoques. Un traitement par la para-amino-phényl-sulfamide (Septoplix) est institué 16 heures environ après le début de la méningite : 8 g. per os (échelonnés en 8 prises) et 20 cm³ intra-rachidiens de la solution à 0,8 p. 100 (le sujet pèse environ 62 kg.). Une amélioration se produit, très rapide : appréciable dès le deuxième et surtout le troisième jour ; le troisième jour la température est tombée le matin à 38°, la céphalée a diminué, la constipation a spontanément cessé, les

(1) Les chiffres mis entre [] renvoient à la bibliographie.

réflexes achilléens sont réapparus, faibles. Le liquide céphalo-rachidien est moins trouble, sa cytologie s'est un peu améliorée et les pneumocoques sont moins virulents.

Mais deux points étonnent ces auteurs et les conduisent à porter un pronostic assez sombre : du 2e au 3e jour, le taux du sulfamide rachidien tombe de 8 à 2 milligrammes pour 100, et celui du sulfamide sanguin, déjà faible le 2e jour (1,5 mmg.), descend le 3e jour à 1 mmg.

Pendant les deux jours et demi qui suivent, les dosages révèlent une disparition presque complète du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang avec une élimination urinaire insignifiante. Cependant T..., chaque jour, prend 8 g. de médicament per os et reçoit dans le rachis 20 cm³, puis 40 cm³ (en deux fois) de la solution à 0,8 p. 100.

En même temps l'état du malade s'aggrave. La température remonte et tout le bénéfice clinique acquis les deux premiers jours disparaît. Le liquide céphalo-rachidien redevient très trouble, très hypertendu, et sa culture recommence à tuer les souris en 27 heures par injection sous-cutanée.

Puis à partir de l'après-midi du 6e jour on assiste à une remontée brutale de la teneur en sulfamide du sang et du liquide céphalo-rachidien (à 10 et 11 mmg. p. 100 respectivement le 8e jour), qui atteint ensuite des valeurs généralement croissantes (jusqu'à 20 mmg.) malgré l'abaissement rapide des doses administrées. Parallèlement l'excrétion urinaire devient massive.

Cliniquement le malade décline peu à peu et meurt dans la nuit du neuvième jour ».

A quoi attribuer cette disparition momentanée du 1162 *F. dans le sang et le liquide céphalo-rachidien ?* la molécule a-t-elle été plus ou moins détruite ou simplement dissimulée en une sorte de blocage ? Telle est la question que se sont posés MM. Germain, Gautron et Morand. L'étude du bilan sulfamidé les a amenés à rejeter la première hypothèse et à rattacher la disparition *passagère* du sulfamide, tant sanguin que rachidien, non à une destruction mais à un véritable blocage, probablement

réticulo-endothélial. Et c'est à cette dissimulation momentanée du médicament aux jours critiques que la mort est attribuée.

Les mêmes auteurs [2] ont observé un autre cas analogue de blocage, mais plus fugace et ayant spontanément cédé en 24 h.

Etudiant d'autre part chaque jour le bilan sulfamidé chez deux de leurs malades, ils ont à plusieurs reprises (à partir du moment où le sulfamide sanguin eut atteint un taux d'équilibre) pratiqué une injection de rose bengale en vue de réaliser le blocage électif du tissu réticulo-endothélial par ce colorant. Ils avaient ainsi l'espoir de permettre l'élimination du sulfamide déjà retenu et d'empêcher la fixation du sulfamide nouveau. Leur espoir se réalisa et *ils purent constater que l'administration de rose bengale coïncidait avec une brusque augmentation du taux de sulfamidémie.* Cette action du rose bengale permettait donc d'attribuer au système réticulo-endothélial un rôle primordial dans l'arrêt du sulfamide. Ce point de vue fut d'ailleurs confirmé par l'étude de l'excrétion soufrée.

***

Voici les conclusions que MM. Germain, Gautron et Morand tirent de leurs observations publiées dans les *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (numéros du 5 avril et du 10 mai 1940), observations dont nous venons par ailleurs de donner un résumé :

« L'ensemble de ces observations, écrivent ces auteurs, qui ont la valeur de constatations expérimentales, confirme donc la réalité de l'arrêt du sulfamide par le tissu réticulo-endothélial, surtout hépatique. C'est là un phénomène général bien connu ; en sulfamidothérapie, il ne prend d'intérêt clinique que lorsqu'il devient un véritable blocage massif, cas exceptionnel, mais dont la gravité n'échappe pas. Il semble qu'on puisse facilement pallier à ce danger, en provoquant un blocage réticulo-endothélial électif par le rose bengale : ce colorant déclenche très rapidement un déblocage du sulfamide retenu, et limite en même temps la fixation des nouveaux apports. Selon toute probabilité,

la forte concentration du 1162 F. sanguin ainsi réalisée permettra d'obtenir dans le liquide céphalo-rachidien un taux efficace, sans retard ni interruption appréciable. »

IIº INTÉRÊT DE LA QUESTION.

Avec notre Maître M. le Professeur JANBON, il nous paraît utile d'abord d'insister sur la portée pratique immédiate que peuvent avoir les résultats de cette étude.

Il ne s'agit pas là de données ayant un intérêt purement théorique. Le phénomène de blocage n'est pas, en effet, dénué d'inconvénients.

1) **Il peut avoir comme conséquence un insuccès thérapeutique.** MM. GERMAIN, GAUTRON et MORAND l'ont incriminé, dans leur observation de méningite à pneumocoques, pensant que l'abaissement de la sulfamidémie et de la sulfamidorachie au-dessous du niveau utile était responsable de l'inefficacité du traitement. Ils le rendent responsable de certains échecs du traitement sulfamidé, comme il en a été signalé dans nos colonies, et qui restent inexpliqués faute de dosages très suivis. GOUGEROT et GROLLET [4] estiment qu'il est une des causes principales de la sulfamido-résistance de certaines gonococcies, et proposent, pour la combattre, l'injection intraveineuse quotidienne de 5 cm³ de la solution de rouge congo à 1 p. 100. M. le Professeur JANBON et ses collaborateurs ont eux-mêmes publié un fait de cet ordre [3]. Voici le résumé de leur observation :

Chez un jeune soldat gonorrhéique qui avait été antérieurement traité sans succès par la sulfamidopyridine (35 g. au total, en trois séries discontinues) et la pyrétothérapie, une rétention tissulaire de la sulfamidopyridine a pu être mise en évidence. Trente-deux jours après la fin du traitement, des traces de sulfamide étaient décelées dans le sang et les urines, et un taux de 5 mmg. pour 1.000 existait dans la moelle ; le produit était en totalité à l'état de sulfamide combiné. Une injection intraveineuse de rose bengale fit baisser rapidement le taux de la sulfamodomyélie et provoqua une élévation passagère du taux sanguin (5 mg.) et de la sulfamidurie (15 mg. par *litre*) ; 7 jours après l'épreuve, toute trace du produit avait disparu.

2) **Le phénomène de blocage peut être même directement nocif.** Dans une observation d'agranulocytose, dont on trouvera plus loin un exposé détaillé (observation nº 6.418), on a pu le tenir pour responsable de cette complication lorsqu'on constata que la moelle sternale renfermait près de 6 fois plus de sulfamide (693) que le sang au même moment. Un déblocage au rose bengale, abaissant rapidement le taux de la sulfamidomyélie, réalisa la condition de la guérison.

On voit donc que la connaissance de ce blocage du sulfamide qui est indéniable (du moins avec les composés jusqu'ici étudiés) peut comporter, sur le terrain pratique, plus d'un enseignement touchant, d'une part la posologie et la conduite du traitement, d'autre part la prévention et la cure des accidents.

L'étude de la fixation tissulaire des sulfamides, ainsi que du phénomène de blocage de ces corps, a été entreprise systématiquement par M. le Professeur M. Janbon et ses collaborateurs, dans son service de la Clinique Pasteur, avec le concours du Docteur P. Lazerges, Chef du Laboratoire de Chimie à la Faculté de Médecine. Les divers malades traités par le 693 et le 2090 ont été l'objet de recherches biologiques rigoureuses, du moins dans la plus grande mesure compatible avec les possibilités de l'observation clinique. Ces recherches ont permis à notre Maître d'apporter à la connaissance du métabolisme des sulfamides une contribution entièrement nouvelle.

A son instigation et sur ses conseils, nous nous sommes particulièrement intéressé à cette question et nous avons pu entreprendre ce travail.

Nous rapporterons successivement :

a) **La technique des contrôles biologiques auxquels les malades en cours de sulfamidothérapie ont été soumis** ;

b) **La technique des dosages du sulfamide** ;

c) **Les observations cliniques** ;

d) **Les conclusions.**

CHAPITRE II

TECHNIQUE DES RECHERCHES

1° CONTROLE BIOLOGIQUE DES MALADES.

Nous avons eu le privilège de participer avec R. Sarran, Interne des Hôpitaux de Montpellier, à une partie des dosages de sulfamides sous la haute direction du Docteur Lazerges, Chef du laboratoide de Chimie à la Faculté de Médecine.

Les malades en cours de traitement par le 693 ou le 2090 étaient soumis à des contrôles biologiques rigoureux qui comportaient :

1° Le dosage du sulfamide dans les urines *quotidiennes* avec établissement du bilan urinaire ;

2° Le dosage périodique du sulfamide dans le sang ;

3° Le dosage périodique dans le liquide céphalo-rachidien.

4° Le dosage dans la moelle dans le but d'obtenir la *sulfamidomyélie* [5, 6], recherche dont le Professeur JANBON a montré la valeur et l'intérêt comme test de la rétention tissulaire du sulfamide et dont la technique a été mise au point par le Dr LAZERGES. Notons que le Professeur JANBON fut amené à effectuer le dosage systématique des sulfamides dans la moelle sternale à l'occasion d'une observation d'agranulocytose dont il a déjà été fait mention et qui sera développée plus loin. Le dosage peut s'effectuer sur un centimètre cube de pulpe médullaire prélevé par ponction sternale.

5° D'autre part, le déblocage [7] a été pratiqué systématiquement lors du traitement par le 693 et le 2090. Les expériences de déblocage réalisées, ont amené à conclure qu'il est toujours possible, en cours de traitement et pendant un temps quelquefois assez long après le traitement, de « mobiliser » une fraction plus ou moins importante de sulfamide.

Les substances utilisées ont été le rose bengale et le rouge congo, en injections intraveineuses : *rose bengale* en solution à 2 p. 100, injecté à raison de 1,5 mmg. par kilogramme de poids corporel (soit par exemple 4,5 cm³ de la solution, pour un adulte de 60 kg.) ; *rouge congo* en solution à 1 p. 100 (10 cm³ environ de la solution pour un adulte de même poids).

Immédiatement avant l'injection, un dosage de sulfamide est pratiqué dans le sang, dans la moelle sternale et, éventuellement, dans le liquide céphalo-rachidien. Puis les dosages sont répétés 24 heures et 48 heures plus tard (48 heures pour la moelle). Les urines prélevées de 6 heures en 6 heures, donnent lieu à des dosages fractionnés.

IIº PRINCIPE ET TECHNIQUE DES DOSAGES.

Les dosages ont été effectués selon la méthode décrite par PAGET [12].

a) **Principe** :

Son principe réside dans une diazotation de la fonction aminée libre, suivie d'une copulation du diazoïque avec le thymol en solution alcaline, la coloration obtenue étant ensuite comparée à celle d'une gamme d'étalons préparés à partir d'une solution à 0,10 p. 1.000 du produit analysé.

b) **Technique.**

Les mêmes réactions sont utilisées pour le dosage dans les urines, dans le sang total, dans le liquide céphalo-rachidien, dans le liquide de ponction sternale et dans les organes.

Cependant :

a) Pour l'*urine*, le dosage est effectué directement sur celle-ci sans défécation préalable ;

b) Pour les autres *liquides biologiques* au contraire, on opère sur un filtrat trichloracétique (mélanger un volume de liquide biologique considéré et trois volumes d'eau ; agiter ; laisser au contact 10 minutes ; agiter de temps en temps ; ajouter ensuite un volume d'acide trichloracétique à 20 p. 100 ; agiter ; laisser reposer 5 minutes ; puis filtrer ».

c) Pour doser le sulfamide contenu dans un *organe* il est nécessaire de le dissoudre tout d'abord dans une solution d'acide trichloracétique (un prélèvement d'organe, après avoir été découpé en fins morceaux, est très exactement pesé ; il est ensuite immergé dans une certaine quantité d'acide trichloracétique à 20 p. 100 et agité le plus souvent possible durant 24 heures au minimum). Le dosage est effectué sur la solution préalablement ramenée à un volume connu.

I. — Dosage des sulfamides libres.

a) *Dosage dans l'urine.*

Dans un tube à essai on verse successivement :

1 cm³ d'*urine* (1),
6 cm³ d'*eau*, et
1 cm³ d'*acide trichloracétique à 20 p. 100.*

Après avoir agité l'ensemble, 1 *cm³ d'une solution de nitrite de sodium à 1 p. 1.000* est encore ajouté.

On agite à nouveau, on laisse reposer 3 minutes, et on additionne le tout de :

2 cm³ d'une *solution d'urée à 10 p. 100*,

puis, après avoir laissé en contact durant 5 minutes on ajoute :

5 cm³ d'une *solution alcaline de thymol* (2).

Après deux minutes la coloration obtenue est comparée aux étalons d'une gamme préparée identiquement et dont le titre en sulfamide varie de 10 mmg. p. 1.000 à 60 mmg. p. 1.000.

b) *Dosage dans le sang, le liquide céphalo-rachidien, le liquide de ponction sternale, etc...*

La technique est calquée sur celle précédemment décrite. Seul le premier temps est modifié. En effet, 2,5 cm³ de *filtrat trichloracétique* (3) (ce qui correspond à 0,5 cm³ de liquide biologique et à 0,5 cm³ de solution d'acide trichloracétique), 5 cm³ d'*eau*, et 0,5 cm³ d'*acide trichloracétique à 20 p. 100*, ayant été successivement ajoutés dans un tube à essai, le dosage est ensuite

---

(1) La concentration sulfamidée pouvant être élevée, l'urine doit dans certains cas, être diluée.

(2) Solution alcaline de thymol :

Thymol	0,50 g.
Soude normale, q. s. p.	50 cm³

(3) Le filtrat trichloracétique est obtenu en filtrant le mélange qui suit :

1 volume de liquide biologique,
3 volumes d'eau,
1 volume d'acide trichloracétique à 20 p. 100.

conduit comme pour l'urine, c'est-à-dire en ajoutant successivement 1 cm³ de la solution de nitrite de sodium, 2 cm³ de la solution d'urée et 5 cm³ de la solution alcaline de thymol (1).

c) *Dosage dans les organes.*

Un cm³ de solution d'acide trichloracétique ayant servi à dissoudre le sulfamide est étendu à 8 cm³ par de l'eau, le dosage est ensuite terminé suivant le mode déjà décrit.

II. — Dosage de l'ensemble

« sulfamide libre + sulfamide conjugué ».

Le sulfamide total est dosé après hydrolyse de la solution qui le contient. On prélève donc dans un tube en pyrex, soit 1 cm³ d'urine, soit 2.5 cm³ de filtrat trichloracétique, soit encore 1 cm³ de solution trichloracétique ayant servi à dissoudre le sulfamide contenu dans les organes ; 2 cm³ d'*acide chlorhydrique* sont ensuite ajoutés. Puis le tube est bouché et porté au bain marie bouillant durant trente minutes. Après qu'il a été complètement refroidi, son contenu est neutralisé avec de la lessive de soude au quart, et est ensuite dilué à des taux variables, suivant l'importance de la concentration sulfamidée libre trouvée. On prélève une certaine quantité de cet hydrolysat et on termine le dosage comme dans les cas précédents.

III. — Sulfamide conjugué.

Il suffit ensuite de soustraire du sulfamide total le sulfamide libre pour avoir le sulfamide combiné.

---

(1) Les dilutions, si elles sont nécessaires, doivent être faites non sur le liquide biologique mais sur le filtrat trichloracétique.

CHAPITRE III

FAITS CLINIQUES ET RÉSULTATS DES DOSAGES SYSTÉMATIQUES DE DE LA SULFAMIDOPYRIDINE ET DU SULFAMIDOTHIAZOL DANS LES HUMEURS ET LES URINES

Avant d'entreprendre cette étude, nous insistons sur le fait qu'elle ne s'applique qu'à la SULFAMIDOPYRIDINE et au SULFAMIDOTHIAZOL. Les conclusions qui en découleront ne sauraient donc en aucun cas, *pour l'instant*, être étendues aux autres sulfamides.

Nous nous occuperons successivement :

1° **De la Sulfamidopyridine.**

2° **Du Sulfamidothiazol.**

Iº SULFAMIDOPYRIDINE.

Il a déjà été observé que la sulfamidopyridine ne présentait pas la régularité d'absorption et d'élimination de la para-amino-phényl-sulfamide. Il était à présumer que ces à-coups étaient liés à l'intervention de *facteurs tissulaires*, évidemment variables selon le terrain, l'état de l'émonctoire rénal, la réactivité du tissu réticulo-endothélial, le fonctionnement hépatique, etc..., toutes conditions qui s'avèrent bien différentes dans les circonstances de l'observation clinique, de ce qu'elles peuvent être dans l'expérimentation chez l'individu sain.

L'interprétation touchant le siège et le mécanisme de la rétention tissulaire reste hypothétique ; la réalité même de cette rétention est indéniable. Elle paraît se produire avec une fréquence particulière avec la molécule sulfamidopyridinique. Peut-être même est-elle un phénomène constant (elle a en tout cas été constamment vérifiée dans les observations jusqu'ici étudiées à la Clinique Pasteur de ce point de vue) et les faits décrits sous le nom de « blocage » ne sont-ils que l'exagération ou la prolongation excessive d'un état de choses normal ?

Cette notion a été mise en évidence dans un certain nombre de faits cliniques étudiés, par des dosages systématiques dans la moelle sternale, le sang, les urines, et, éventuellement, le liquide céphalo-rachidien. Ils sont exposés objectivement dans les observations de la Clinique Pasteur que nous rapportons ici [9].

***

Voici le premier fait observé ; il est particulièrement instructif en ce qu'il fait toucher du doigt les redoutables conséquences possibles d'une rétention de la sulfamidopyridine dans la moelle osseuse, et parce qu'il apporte aussi la démonstration de l'utilité thérapeutique du déblocage, par les colorants électifs, du système réticulo-endothélial :

OBSERVATION I. — MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE A FORME CONVULSIVE ET SEPTICÉMIE A MÉNINGOCOQUE A. AGRANULOCYTOSE PURE. GUERISON APRÈS TRANSFUSION MÉDULLAIRE.

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION CLINIQUE (obs. 6.418).

D... Pierre, 37 ans, sans antécédent.

Il est vu le 14 mars 1941, *au 5e jour de sa maladie*, dans un état grave : 39°5, agitation, délire, hostilité, crises convulsives généralisées, incontinence des sphincters. Il y a de la congestion de la face, de l'injection conjonctivale, une langue sèche, des fuliginosités buccales, un purpura généralisé. Raideur rachidienne : liquide céphalo-rachidien purulent, contenant des meningocoques A. Hémoculture = méningocoque A. Albuminurie de 2 g. Azotémie de 0 g. 40. On administre : 7 g. de Dagénan, 2 g. de Soludagénan intramusculaire ; sérum glucosé et chloruré isotonique.

Le 15 et le 16 mars, malgré la chute thermique, le liquide céphalo-rachidien reste purulent et virulent ; on maintient le Dagénan à la dose de 7 g. par jour. L'agitation psycho-motrice est telle que l'on doit faire deux injections sous-cutanées de sonnifène. Incontinence des urines.

Le 17 : prostration, rétention vésicale ; deux sondages permettent de retirer 1200 cm³ d'urines. Le 18, même état mais le liquide céphalo-rachidien est nettement amélioré : 224 éléments dont 58 lymphocytes pour 100, albuminose de 2 g. 40, glycorachie de 0 g. 38 ; pas de méningocoques à l'examen direct, ni à la culture. L'apparition de phénomènes congestifs des téguments (face) et de la méninge (ponctions régulièrement sanglantes) incite à interrompre prématurément le traitement : 26 g. de Dagénan ont été donnés en 5 jours.

Pendant trois jours, bon état général et méningé ; mictions normales ; diurèse de 2 à 4 litres par jour.

Le 22 mars, rechute méningée (1120 éléments, dont 76 polynucléaire pour 100). On reprend le Dagénan à la dose de 6 g. par jour. En 9 jours, 28 g. 50 sont administrés et tout rentre dans l'ordre.

La surveillance de la formule hématologique fait dépister au dernier jour du traitement une granulopénie d'alarme (6.000 globules blancs avec 36 neutrophiles, 2 éosinophiles et 1 basophile pour 100) qui progresse rapidement pour réaliser, le 5 avril, une agranulocytose pure (2.000 globules blancs, avec absence de neutrophiles et d'éosinophiles et 1 basophile pour 100), aspect quasi désertique de la moelle sternale ; par contre, pas de diminution du nombre des globules rouges (4.300.000) ni des plaquettes (207.000), pas de tendance hémorragique ; altération de l'état général, angoisse, fièvre à 39°9, crampes musculaires, éruption érythémato-bulleuse, exsudat blanchâtre sur les amygdales. Le liquide

céphalo-rachidien est normal ; l'hémoculture négative. On pratique une transfusion médullaire de 2 cm³ de pulpe sternale d'un donneur universel, injectés par ponction sternale. On assiste alors à une chute rapidement progressive de la fièvre et à un redressement surprenant de l'hémogramme (qui en trois jours donne : 7.100 globules blancs, avec 30 neutrophiles et 2 basophiles pour 100) et du médullogramme.

Le retour à la normale s'est poursuivi et la guérison clinique et hématologique s'est maintenue jusqu'à la sortie du malade (24 mai).

Bilan Sulfamidé. (Voir tableau I.)

1) *Au cours de la première série sulfamidothérapique* : L'élimination urinaire n'a pu être suivie en raison de l'état d'agitation du malade et de l'incontinance vésicale. Les taux obtenus dans le sang et le liquide céphalo-rachidien ont été élevés (110 mg. pour 1000 maximum). Le surlendemain de la cessation du traitement, le liquide céphalo-rachidien ne contenait plus que des traces de médicament.

2) *Pendant la deuxième série du traitement* : Malgré une diurèse très suffisante (2 *l.* 100 à 4 *l.* 300), la sulfamidurie quotidienne a été dans l'ensemble très inférieure à l'ingestion ; ainsi enregistre-t-on le deuxième jour (dose de la veille : 6 g.) une concentration de 90 mg. pour 1.000 seulement et une élimination de 0 g. 387. Cette élimination a été de plus irrégulière, passant par exemple du jour au lendemain de 0 g. 375 à 1 g. 155, alors que les posologies correspondantes étaient de 3 et 2 g.

Cette irrégularité se retrouve dans les taux de sulfamidémie et de sulfamidorachie : après un taux initial atteignant respectivement 110 et 65 mg., les chiffres baissent d'abord progressivement, puis rapidement à 30 et 15 mg. le 7e jour du traitement. Le lendemain, alors que la dose de la veille était de 1 g., ce taux se relève brusquement et sans raison apparente à 60 mg. dans le sang.

Au total, 6 g. 289 de sulfamidopyridine sont retrouvés dans les urines en fin de traitement, soit 22 p. 100 de la dose ingérée.

3) *Après le traitement* : Fléchissement brutal de la sulfamidémie et de la sulfamidorachie qui tombent en 48 heures de 40 et de 30 mg. à des traces et à néant ; fléchissement de la sulfamidurie qui comporte encore un taux important relatif (120 mg. sur 130 au total) de sulfamidopyridine libre.

4) *Premier déblocage* : Le deuxième jour qui suit le traitement, il est pratiqué une injection intraveineuse de 4 cm³ 2 de solutilon de Rose bengale à 2 p. 100. On enregistre le lendemain (en fait, dans les urines prélevées de la 10e à la 24e heure) *une élimination massive de* 5 g. 100, *dont* 3 g. 400 *de sulfamidopyridine combinée.* Parallèlement la sulfamidopyridine réapparaît dans le sang (25 mg.) et le liquide céphalo-rachidien

(15 mg.) ; un dosage effectué le même jour dans la moelle sternale met en évidence un taux de 140 mg. (en totalité sous forme de molécule conjuguée).

5) *Autres tentatives de déblocage* : Trois jours plus tard, une deuxième injection de 4 cm³ 3 de solution de Rose bengale abaisse de 100 à 60 le taux de la sulfamidomyélie, provoque le relèvement de 10 à 30 de la sulfamidémie et entraîne une augmentation passagère (maxima de la 12e à la 24e heure) du taux de la sulfamidurie, presque exclusivement sous forme de sulfamidopyridine combinée.

Le 12e jour, une injection de 10 cm³ de Rouge congo (solution à 1 p. 100) reste sans effet.

Un taux notable de sulfamide (exclusivement conjuguée) sera décelé dans le sang jusqu'au 24e jour, et dans les urines jusqu'au 26e jour ; l'élimination totale se chiffre alors à 14 g. 687.

Le 30e jour, il n'existe plus que des traces dans la moelle sternale, dans le sang et dans les urines. Le 34e jour, toute trace du produit a disparu, et une injection de Rose bengale ne donne aucun résultat.

Le sujet dont l'observation vient d'être exposée a donc reçu 54 g. 50 de sulfamidopyridine en deux séries discontinues, l'une de 26 g. en 5 jours, l'autre, après 3 jours d'interruption, de 28 g. 50 en 9 jours. L'efficacité sur la méningite, pourtant traitée très tardivement (5e jour) a été manifeste, malgré la gravité des symptômes et l'état septicémique ; la rechute est due à une interruption prématurée de l'administration du produit, et elle a été parfaitement jugulée.

L'incontinence des urines n'a pas permis de faire de bilan au cours de la première cure ; cette étude a pu être poursuivie dans la deuxième période de traitement. Or la comparaison des doses de sulfamidopyridine ingérée et de la quantité retrouvée dans les urines met en évidence une disproportion manifeste ; au total près de 15 g. ont été éliminés, sur 28 g. 50, soit environ 52 p. 100 ; ce pourcentage est du reste inférieur à la réalité, car il conviendrait d'ajouter aux 28 g. 50 de la seconde cure le reliquat non encore éliminé de la première série du traitement.

Il y a plus, et l'on peut constater que 48 heures après la fin du traitement, 6 g. 600 environ de sulfamidopyridine avaient pu être retrouvés (soit 23 p. 100) ; la plus grande part (8 g. environ, soit 29 p. 100) a été éliminée à partir du 3e jour, à la suite de

TABLEAU I

DATES			TRAITEM. (DAGÉNAN)		TAUX DES SULFAMIDES (en mmg. pour 1000 cm³)						ÉLIMINATION URINAIRE				
	Nème jour				MOELLE STERNALE		SANG		L. C. R.			SULFAMIDURIE			
												taux pour 1000 cm³ (en milligrammes)		Quantités élimin. (en g. de sulfamide total)	
	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale (g.)	S. total	S. libr	S. total	S. libre	S. total	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. total	S. libre	quotidienne	totale
MARS 1941															
14	1er	.	Dag. 7 g. Solu. 2 g.	9 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15	.	.	Dag. 7g.	16g.	.	.	95	.	80	.	.	.	.	.	.
16	.	.	— 7g.	23g.	.	.	.	.	110	.	.	.	.	.	.
17	.	.	— 2g.	25g.	.	.	110	.	.	.	.	.	.	.	.
18	5e	.	— 1g.	26g.	.	.	70	.	60	.	.	.	.	.	.
19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
20	.	.	.	.	.	.	.	.	t	.	.	.	.	.	.
21	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22	.	.	Dag. 6g.	6g.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	.
23	10e	.	— 6g.	12g.	.	.	.	.	.	.	4.300	90	.	0,387	.
24	.	.	— 5g.	17g.	.	.	110	.	65	.	2.600	140	.	0,364	.
25	.	.	— 4g.	21g.	.	.	95	.	.	.	2.800	200	.	0,560	.
26	.	.	— 3g.	24g.	.	.	70	.	70	.	2.800	500	.	1,400	.
27	.	.	— 2g.	26g.	.	.	70	.	.	.	2.500	150	.	0,375	.
28	15e	.	— 1g.	27g.	.	.	20	.	15	.	2.100	550	500	1,555	.
29	.	.	— 1g.	28g.	.	.	60	.	.	.	2.600	400	.	1,040	.
30	.	.	— 0,50g.	28,5g.	.	.	60	.	40	.	2,800	300	.	0,840	.
31	.	1er	— .	.	.	.	40	.	30	.	2.100	80	.	0,168	6,289
AVRIL															
1	.	.	R.B.	.	.	.	t	.	t		2.300	130	120	0,299	.
2	20e	.	.	.	.	.	0	.	0		2.500	**2.070**	**750**	**5,180**	.
3	.	.	.	.	**140**	0	**25**	.	**15**		3.300	200	50	0,660	.
4	.	5e	R.B.	.	100	0	15	.	0	.	4.000	90	5	0,360	.
5	.	.	T.M.	.	60	.	10	.	0	.	3.100	**150**	**5**	**0,461**	.
6	.	.	.	.	.	.	**30**	.			3.000	60	t	0,179	.

OBS. No 6.418

D... Pierre, 37 ans

Méningite cérébro-spinale à méningocoques A avec septicémie (purpura).
Agranulocytose.

OBSERVATIONS

(1) Granulopénie progressive.

(2) **Dosage des urines fractionnées**

	cm³ urine	S.t.	S.l.	Quantité éliminée de S.t.
10e h.	1.000	80	80	0,080 g.
24e h.	1.500	3.400	1.200	5.100 g.

(3) Agranulocytose (Transf. médull.)
Dosage des urines fractionnées.

	cm³ urine	S.t.	S.l.	Quantité éliminée de S. t.
12e h.	1.050	45	5	0,047 g.
24e h.	2.050	200		0,414 g.

10	.	.	.	.	.	.	30	0	.	.	2.500	40	t	0,100	.
11	.	.	R.C.	.	50	.	30	0	.		2.800	25	t	0,070	.
12e	30e	.	.	.	30	.	30	0	.	.	3.500	25	0	0,080	.
13	.	.	.	.	.	.	30	0	.	.	3.000	25	t	0,075	.
14	.	15e	.	.	.	.	30	0	.	.	3.000	25	t	0,075	.
15	.	.	.	.	.	.	20	0	.	.	3.000	20	t	0,060	.
16	.	.	.	.	.	.	10	.	0	.	3.800	20	t	0,076	.
17	35e	.	.	.	.	.	10	0	.	.	2.800	25	t	0,070	.
18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2.950	20	0	0,059	.
19	.	20e	.	.	.	.	10	0	.	.	3.500	15	0	0,053	.
9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2.900	15	0	0,044	.
21	.	.	.	.	.	.	10	0	.	.	3.000	10	0	0,030	.
22	40e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	3.000	10	0	0,030	.
23	.	.	.	.	.	.	5	0	.	.	3.500	10	0	0,035	.
24	.	25e	.	.	.	.	.	.	.	.	3.500	5	0	0,018	.
25	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.	3.800	5	0	0,019	14,687
26	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2.250	t	0	.	.
27	45e	.	.	.	.	.	.	.	.		3.600	t	0	.	.
28	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2.800	t	0	.	.
29	.	30e	.	.	t	.	t	0	.		.	t	0	.	.
30	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.
MAI															
1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.
2	50e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	.
3	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	0	0	.	.	.
4	.	35e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
5	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
6	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	.	0	0	.	.
7	55e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
9	.	40e	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	.
10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
12	60e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
13	.	.	R.B.	.	0	.	0	0	.	.	.	0	0	.	.
14	.	45e	.	.	.	.	0	0	.	.	.	0	0	.	.
15	.	.	.	.	0	.	0	0	.	.	.	0	0	.	.
16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
17	65e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.

Légende des abréviations des tableaux

S.t. = Sulfamide total

S.l. = Sulfamide libre.

t = traces.

R.B. = Déblocage du sulfamide par inj. i.v. de Rose Bengale.

R.C. = Déblocage du sulfamide par inj. i.v. de Rose Rouge Congo.

T.M. = Transfusion médullaire.

L.C.R. = Liquide céphalo-rachidien.

la première et, à un moindre degré, de la deuxième injection de rose bengale ; elle s'est faite presque exclusivement sous forme de sulfamidopyridine combinée et s'est prolongée jusqu'au 32e jour.

Il y a donc eu rétention tissulaire indéniable. Une fraction importante de la sulfamidopyridine retenue était « débloquable ». On peut supposer qu'elle était fixée par les éléments du système réticulo-endothélial (foie surtout). Cette rétention a été objectivée, sans conteste, par le dosage de la sulfamidomyélie, montrant à un même moment *un chiffre environ 6 fois plus élevé dans la moelle sternale que dans le sang*. Le comportement ultérieur de ce taux, variant après la deuxième injection de rose bengale à l'inverse de celui du sang, laisse supposer qu'il était encore plus important avant le premier débloquage. Les observations que nous avons pu faire par la suite, nous montrant que le taux de la sulfamidomyélie était toujours maxima d'emblée (dès la première journée du traitement) confirment cette manière de voir.

Quant à la pathogénie de l'agranulocytose réalisée, nous pensons que le taux élevé de la rétention médullaire en est responsable, probablement par action directe de la sulfamidopyridine sur le tissu myéloïde. Son abaissement progressif et rapide par les deux injections de rose bengale a, semble-t-il, réalisé la condition de la guérison qu'a rapidement entraînée une transfusion médullaire.

Il n'est toutefois pas illogique de discuter du rôle possible d'une chimiothérapie associée, en l'occurence des deux injections de somnifène pratiquées au début de la maladie en raison de l'agitation extraordinaire du malade. Nous avons eu en effet déjà l'occasion d'attirer l'attention sur la nocivité possible de l'association sulfamides-barbituriques, même à petites doses [1]. Aucune constatation précise ne nous permet ici d'affirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

Cette première observation a trait, on l'a vu, à une posologie massive (au début du moins) et d'assez longue durée, en deux cures discontinues. Les deux suivantes concernent des ménin-

gites cérébro-spinales traitées par de très fortes doses initiales, mais en séries de durée moyenne (11 et 12 jours).

OBSERVATION II. — MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE A MÉNINGOCOQUES B : FORME COMATEUSE ET CONVULSIVE.

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION CLINIQUE (obs. n° 6.574).

R... Paul, 16 ans. Un ictère bénin en juin 1940.

Début le 18 mai 1941 : syndrome méningé aigu avec coma et convulsions. Liquide céphalo-rachidien purulent : albumine 5 g. 50, chlorures 6 g. 60, glycose 0 g. 10 ; méningocoque B. *Traitement commencé 30 heures après le début* : injection intra-rachidienne de 20 cm³ de soluseptazine à 6 p. 100 ; 2 g. de soludagénan intramusculaire, 6 g. de dagénan per os ; sérum glucosé 1000 cm³.

Admis le 20 mai à la Clinique Pasteur : coma, agitation, déviation de la tête et des yeux à gauche, paralysie du moteur oculaire externe droit, incontinence des urines, abolition des réflexes tendineux. Liquide céphalo-rachidien moins purulent : 2 g. 40 d'albumine, 7 g. 10 de chlorures, 0 g. 41 de glycose. Azotémie : 0 g. 70. Traitement : 3 g. de Dagénan, 2 g. de soludagénan, sérum artificiel.

Le 21 mai, sort du coma, disparition du strabisme, mais persistance de l'incontinence vésicale. Le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit : 1 g. d'albumine, 7 g. 45 de chlorures, 0 g. 32 de glycose. Dagénan : 5 g.

Amélioration nette le 22 : le liquide céphalo-rachidien est amicrobien, contient 220 éléments seulement (dont 44 p. 100 lymphocytes) par mm³ ; 0 g. 50 d'albumine et 0 g. 50 de glycose pour 1.000. Azotémie de 0 g. 72. Réserve alcaline : 37,6 vol. CO^2 p. 100 (23 mai).

Le 24 mai, réapparition des réflexes, herpès des lèvres et de la paume de la main droite. Bon état. Amélioration rapide de la réaction cytologique du liquide céphalo-rachidien. Azotémie de 0 g. 48 (27 mai). Le traitement au Dagénan, à doses décroissantes, est terminé le 29 mai. Il persistera cependant une hyperalbuminose rachidienne, constatée jusqu'au 20 juin : taux variant de 1 g. à 1 g. 80 (pour 2 à 12 éléments cellulaires).

Bilan Sulfamidé. (Voir tableau 2.)

1) *Au cours du traitement* : Taux élevé de sulfamides dans les humeurs : 24 heures après le début du traitement, on dose 120 mg. pour 1.000 dans la moelle sternale ; 100 mg. dans le sang, 90 dans le liquide

TABLEAU II

DATES — Nème jour — du début du traitement	DATES — Nème jour — de la fin du traitement	TRAITEM. (DAGÉNAN) — Dose quotidienne	TRAITEM. (DAGÉNAN) — Dose totale	TAUX DES SULFAMIDES (en mg. pour 1000 cm³) — MOELLE STERNALE — S. total	MOELLE STERNALE — S. libre	SANG — S. total	SANG — S. libre	L. C. R. — S. total	L. C. R. — S. libre	ELIMINATION URINAIRE — Volume des urines quotidiennes (en cm³)	SULFAMIDURIE — taux pour 1000 cm³ (en milligrammes) — S. total	SULFAMIDURIE — taux pour 1000 cm³ (en milligrammes) — S. libre	SULFAMIDURIE — Quantité élimin. (en g. de sulfamide total) — quotidienne	SULFAMIDURIE — Quantité élimin. (en g. de sulfamide total) — totale
MAI 1941														
19	1er	Dag. 6 g. Solu. 2 g.	8 g. (1)	.	.	.	.	.	.	?(2)	1.200	900	?	?
20	.	Dag. 3 g. Solu. 2 g.	13 g.	120	.	100	80	90	70	?	1400	1000	?	?
21	.	. Dag. 5 g.	18 g.	.	.	90	60	80	50	?	1200	600	?	?(3)
22	.	. — 4 g.	22 g.	110	.	100	70	85	40	500	1000	700	0,500	.
23	5e	. — 3 g.	25 g.	.	.	90	60	.	.	1.300	1000	600	1,300	.
24	.	. — 3 g.	28 g.	.	.	90	60	70	30	1.100	900	500	0,990	.
25	.	. — 2 g.	30 g.	.	.	90	50	.	.	1.200	850	450	1,020	.
26	.	. .	30 g.	80	.	70	40	50	30	1.300	600	300	0,780	.
27	.	. Dag. 2 g.	32 g.	.	.	40	20	.	.	1.100	400	250	0,440	.
28	10e	. — 1 g.	33 g.	.	.	.	.	.	.	1.600	300	200	0,480	.
29	.	. — 1 g.	34 g.	60	.	30	10	.	.	2.500	200	90	0,500	.
30	.	1er	.	.	.	.	.	.	.	2.100	120	30	0,252	0,262

OBS. N° 6.574

R... Paul, 16 ans.

Méningite cérébro-spinale à méningocoque B.

OBSERVATIONS

(1) A reçu, en outre, 20 cm³ de Soluseptazine à 6 p. 100 intrarachidiens.

(2) (urines émises pendant les 12 premières heures.

(3) Incontinence d'urines pendant les 3 premiers jours.

1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1.200	70	5	0,084	.
2	15e	.	.	.	.	.	30	t	.	.	1.400	.	.	.	.
3	.	5e	.	.	.	.	.	.	.	.	1.100	35	5	0,039	.
4	.	.	.	.	40	.	20	t	10	t	1.300	25	t	0,032	.
5	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1.900	20	t	0,038	.
6	.	.	.	.	.	.	15	t	.	.	1.000	20	t	0,020	.
7	20e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2.700	15	t	0,040	.
8	.	10e	.	.	.	.	.	.	.	.	1.600	15	t	0,024	.
9	.	.	.	.	.	.	10	t	t	t	900	15	t	0,013	.
10	.	.	.	.	.	.	10	t	.	.	1.900	5	0	0,009	.
11	.	.	.	.	20	.	5	t	.	.	2.000	5	0	0,010	.
12	25e	.	.	.	.	.	t	0	.	.	1.400	5	0	0,007	6,766
13	.	15e	R. C.	.	20	.	t	0	0	0	1.600	t	0	t	.
14	.	.	.	.	.	.	**15**	0	.	.	2.100	**215**	**t**	**0,450**(4)	.
15	.	.	.	.	5	.	t	0	.	.	2.400	t	t	t	.
16	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.	1.300	t	0	t	.
17	30e	.	.	.	.	.	t	0	.	.	1.500	t	0	t	.
18	.	20e	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	t	0	t	.
19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1.800	t	0	t	.
20	.	.	.	.	.	.	0	0	0	0	1.800	0	0	0	.
21	.	.	R.B.	.	.	.	.	.	.	.	2.100	0	0	0	.
22	35e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1.700	**1**	**t**	**0,002**(5)	7,218
23	.	25e	.	.	0	.	0	0	.	.	1.300	0	0	0	.
24	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1.800	0	0	0	.
25	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	1.800	0	0	0	.

(4) **Dosage des urines fractionnées**

	cm³ urines	S.t.	S.l.	Quantité éliminée de S.t.
6e h.	850	t	0	t
12e h.	450	600	t	0 g. 270
18e h.	350	400	t	0 g. 140
24e h.	450	90	t	0 g. 040

(5) **Dosage des urines fractionnées**

	cm³ urines	S.t.	S.l.	Quantité éliminée de S.t.
6e h.	550	0	0	0
12e h.	350	5	t	0g.002
18e h.	400	0	0	0
24e h.	400	0	0	0

céphalo-rachidien. A noter l'existence d'emblée de 20 mg. de sulfamidopyridine conjuguée. Puis abaissement progressif et parallèle des taux, avec un certain décalage au profit de la sulfamidomyélie.

Les quantités de produits éliminés par les urines ne peuvent être précisées en raison de l'incontinence des trois premiers jours. Le taux maximum est de 1400 mg. pour 1000 dans les urines prélevées à la sonde au bout de 24 heures. Il faut remarquer l'émission, dès les premières 12 heures, d'une quantité notable (25 p. 100) de sulfamide combiné ; cette proportion s'élèvera progressivement pour être de 75 p. 100 à la fin du traitement.

2) *Après la fin du traitement* : L'élimination urinaire se poursuivra pendant 15 jours, totalisant 0 g. 504 de sulfamidopyridine, conjuguée en quasi-totalité. Il persistera un taux notable dans le sang (30, 20, 15, 10, 5 mg.) jusqu'au 13e jour. Le taux s'abaisse beaucoup, plus rapidement dans le liquide céphalo-rachidien ; il s'agit pour l'un et l'autre de sulfamide conjugué. Au quinzième jour, il n'y a plus que des traces dans le sang et les urines ; le liquide céphalo-rachidien ne contient pas de sulfamide ; mais la moelle sternale retient 20 mg. pour 1000.

3) *Après déblocage* : Une injection de 10 cm³ de Rouge congo à 1 p. 100 abaisse rapidement le taux de la sulfamidomyélie (à 5 mg. en 48 heures), provoque la réapparition de sulfamide conjugué dans le sang (15 mg.) et une élimination de 0 g. 450 en 24 heures de sulfamide combiné par les urines (0 g. 410 sont émis de la 6e à la 18e heure). Après 5 jours de sulfamidurie à l'état de traces, on vérifie l'absence de sulfamidopyridine dans le sang et dans les urines.

Une injection de 4 cm³ de Rose bengale à 2 p. 100 ne déclenche qu'une minime évacuation urinaire (2 mg. de la 6e à la 12e heure).

Cette méningite cérébro-spinale a été soumise d'emblée à une posologie massive, en raison de la gravité de l'état et du retard apporté à la mise en œuvre du traitement (30 heures) ; la dose totale, en 11 jours, a atteint 34 g. L'efficacité a été remarquable et la tolérance parfaite, en particulier sur la formule hématologique qui a été vérifiée périodiquement jusqu'au 40e jour.

L'étude du bilan de la sulfamidopyridine met en évidence une répartition équitable du produit ; les taux dans les différentes humeurs s'établissent selon des proportions relatives (moelle 120 mmg., sang 100 mmg., liquide céphalo-rachidien 90 mmg., puis moelle 80 mmg., sang 70 mmg., liquide céphalo-rachidien 50 mmg.) que nous considérons comme normales.

Il faut noter la *précocité de la sulfamido-conjugaison* vérifiée dans les urines dès les 12 premières heures, à l'exception d'une *rétention modérée, mais durable* (17 jours) *de la sulfamidopyridine dans la moelle*, rétention qu'un déblocage au rouge congo paraît rapidement libérer.

L'observation suivante est très comparable.

OBSERVATION III. — MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE A MÉNINGOCOQUE A, FORME COMATEUSE.

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION CLINIQUE (obs. n° 6.562).

L... Emile, 21 ans, sans antécédent.

Début le 12 mai 1941 ; coma 4 heures plus tard ; liquide céphalo-rachidien trouble, contenant 4 g. d'albumine, 0 g. 34 de glycose, 7 g. de chlorures ; méningocoques A. Entre le 13 au soir à la Clinique Pasteur, après avoir reçu 20 cm³ de sérum antiméningococcique polyvalent intrarachidien et 20 cm³ par voie sous-cutanée ; 9 g. de Dagénan et 3 g. de soludagénan en 36 heures ; coma, 39°5, raideur extrêmement prononcée avec opisthotonos, déviation conjuguée de la tête et des yeux à gauche, strabisme divergent par parésie du moteur oculaire interne gauche ; incontinence des urines, abolition des réflexes tendineux.

Le 14 mai, chute thermique à 37°6, même état par ailleurs. Le liquide céphalo-rachidien ne renferme que 1 g. 30 d'albumine. On fait une injection intra-rachidienne de 20 cm³ de soluseptazine à 3 p. 100 et on prescrit 6 g. de Dagénan pour les 24 heures ; sérum physiologique.

Le 15 mai, le malade sort du coma, répond aux questions ; les autres symptômes persistent. Liquide céphalo-rachidien plus clair, avec une albuminose de 0 g. 45. Dagénan : 5 g. Le 16 mai, herpès buccal ; le liquide céphalo-rachidien renfermant encore des méningocoques, on fait une injection intra-rachidienne de 20 cm³ de solution à 3 p. 100 de soluseptazine ; Dagénan maintenu à 5 g. Azotémie 0,64 pour 1000.

Le 17, premières mictions volontaires ; apyrexie ; bon état général ; le liquide céphalo-rachidien est amicrobien et ne renferme que 60 éléments (dont 30 lymphocytes pour 100) à la cellule de Nageotte et 0 g. 30 d'albumine au litre. Le traitement sulfamidé sera poursuivi à doses dégressives jusqu'au 24. A noter, du 4 au 17 juin, la recrudescence de l'albuminose rachidienne : 1 g. (pour 8 à 10 éléments).

Bilan Sulfamidé. (Voir tableau 3.)

1) *En cours de traitement* : A la 36e heure, on dose : 160 mg. dans la moelle sternale, 120 dans le sang, 90 dans le liquide rachidien ; il

TABLEAU III

DATE			TRAITEM. (DAGÉNAN)		TAUX DES SULFAMIDES (en mmg. pour 1000 cm³)						ELIMINATION URINAIRE				
	Nème jour				MOELLE STERNALE		SANG		L. C. R.			SULFAMIDURIE			
	du début du traitement	de la fin du trtatement	Dose quotidienne	Dose totale	S. total	S. libre	S. total	S. libre	S. total	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	taux p. 1.000 cm³ (en milligrammes) S. total	S. libre	Quantités élimin. (en g. de sulfamide totale) par jour	totale
MAI 1941			Dag. 9 g. Solu. 3 g.	12 (1)	.	.	.	.	.	.	?	.	.	?	?
13	1e	.													
14	.	.	Dag. 6 g.	18 g. (2)	160	.	120	100	90	60	?	1800	1000	?	?
15	.	.	— 5 g.	23 g.	.	.	110	70	.	.	?	1400	700	?	?
16	.	.	— 5 g.	28 g. (3)	120	.	110	50	95	40	? (4)	1200	400	?	?
17	5e	.	— 4 g.	32 g.	.	.	90	50	80	50	900	1300	600	1,170	.
18	.	.	— 3 g.	35 g.	.	.	90	40	.	.	900	1200	800	1,080	.
19	.	.	— 3 g.	38 g.	100	.	80	45	75	40	900	1200	700	1,080	.
20	.	.	— 2 g.	40 g.	.	.	80	40	.	.	1.250	1000	600	1,250	.
21	.	.	— 2 g.	42 g.	.	.	70	40	.	.	1.800	1100	500	1,980	.
22	10e	.	— 1 g.	43 g.	80	.	70	30	60	20	2.200	800	500	1,760	.
23	.	.	— 1 g.	44 g.	.	.	60	30	.	.	2.000	750	300	1,500	.
24	.	.	— 1 g.	45 g.	.	.	60	10	.	.	2.500	500	200	1,250	.
25	.	1e	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	200	100	0,400	11,470
26	.	.	.	.	50	.	50	t	30	0	1.700	180	30	0,306	.
27	15e	.	.	.	.	.	30	t	.	.	1.900	80	10	0,152	.
28	.	.	.	.	.	.	20	t	.	.	2.500	60	5	0,150	.
29	.	5e	.	.	.	.	15	t	.	.	3.300	40	t	0,132	.
30	.	.	.	.	.	.	10	t	.	.	3.250	35	t	0,113	.
31	.	.	.	.	.	.	10	t	.	.	2.700	15	t	0,040	.
JUIN															

OBS. N° 6.562

L... Emile, 21 ans.

Méningite cérébro-spinale à méningocoque.

OBSERVATIONS

(1) Dose prise en 36 heures.

(2) Reçoit, en outre, 20 cm³ intrarachidiens de Soluseptazine à 3 p. 100.

(3) Reçoit, en outre, 20 cm³ intrarachidiens de Soluseptazine à 3 p. 100.

(4) Incontinence urinaire pendant les 4 premiers jours.

5	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1.600	5	t	0,008	.
6	25e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1.200	5	t	0,006	12,462
7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	t	t	t	
8	.	15e	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500	t	t	t	.
9	.	.	.	.	15	.	t	0	0	0	1.500	t	t	t	.
10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	t	t	t	.
11	30e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500	t	t	t	.
12	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	2.100	t	0	t	
13	.	20e	.	.	.	.	.	.	.	.	1.800	0	0	.	.
14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	0	0	.	.
15	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	0	0	.	.
16	35e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500	0	0	.	.
17	.	.	.	.	t	.	0	0	0	0	1.500	0	0	.	.
18	.	25e	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500	0	0	.	.
19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500	0	0	.	.
20	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
21	40e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
22	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
23	.	30e	R.C.	.	t	.	0	0	0	0	.	0	0	.	.
24	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.	.	t (5)	0	t	.
25	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
26	45e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
27	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
28	.	35	.	.	.	.	0	0	.	.	.	0	0	.	.
29	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
30	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
JUILLET															
1	50e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
2	.	.	R.B.	.	0	.	0	0	0	0	.	0	0	.	.
3	.	40e	.	.	.	.	0	0	.	.	.	0	0	.	.
4	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.

(5) **Dosage des urines fractionnées**

	S.t	S.l.
12e heure	o	o
24e heure	t	o

existe déjà de 20 à 30 mg. de sulfamide combiné. Ces taux baissent lentement et parallèlement, la proportion de sulfamide combiné s'élevant rapidement jusqu'à 50 p. 100 environ.

L'élimation urinaire n'est pas connue les premiers jours. La concentration maxima notée est de 1800 mg. pour 1000. Le rapport :

$$\frac{\text{sulfamidopyridine libre}}{\text{sulfamidopyridine totale}}$$

est d'*emblée* de l'ordre de ½ et se maintient à cette proportion pendant toute la durée du traitement.

Les premières selles depuis le début de l'administration de la sulfamidopyridine sont émises le 19 mai ; elles ne renferment pas trace du produit.

2) *Après la fin du traitement* : Il persiste une élimination urinaire appréciable, totalisant près de 1 gramme jusqu'au 13e jour ; puis des traces pendant six jours. Cette élimination ne porte pratiquement que sur de la sulfamidopyridine conjuguée.

On constate la persistance d'un taux notable de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien et dans le sang jusqu'au 11e jour, dans la moelle sternale jusqu'au 16e jour.

3) *Un essai de déblocage*, au 30e jour, par injection de 10 cm³ de Rouge congo à 1 p. 100, n'a d'autre résultat que de faire disparaître les traces de sulfamidopyridine de la moelle, pour les faire apparaître passagèrement dans le sang et les urines. Une injection de Rose bengale (4 cm³ 5 à 2 p. 100) le 39e jour ne donne aucun résultat.

Dans cette forme, très grave d'emblée, de méningite cérébro-spinale, la posologie massive utilisée au cours des 36 premières heures (12 g.) a paru nécessaire. La dose totale a été forte : 45 g. en 12 jours. Aucun incident d'intolérance n'a été relevé, les formules sanguines successives n'ont montré aucune altération notable. Il faut mettre en évidence la résistance relative des méningocoques qui ont persisté dans le liquide céphalo-rachidien jusqu'au 4e jour du traitement, malgré une posologie élevée, deux injections intra-rachidiennes de soluseptazine et l'obtention d'un taux important de sulfamidorachie.

Il est impossible, étant donnée l'incontinence urinaire des premiers jours, de donner une précision sur le chiffre total de la sulfamidurie. Cependant, en se basant sur le taux de concentration obtenu dans les échantillons prélevés par sondage, on peut estimer à 6 g. (chiffre très certainement au-dessus de la

réalité) l'importance de l'élimination des trois premiers jours ; on obtient ainsi un total de l'ordre de 19 g., représentant seulement 42 p. 100 de la dose administrée. La vérification que nous avons pu faire, de l'*absence de toute perte par les matières fécales*, nous oblige à admettre que le reste a été ou détruit, ou fixé par les tissus. *La rétention que nous avons mise en évidence dans la moelle sternale s'est prolongée à un taux appréciable au moins jusqu'au* 16e *jour après la fin de l'administration du Dagénan* : les traces subsistant au 30e jour ont été rapidement mobilisées par le rouge congo.

La rétention tissulaire n'est pas l'apanage des traitements soutenus. Le fait que nous allons exposer concerne une *posologie massive, mais de très courte durée* (48 heures).

Observation IV. — Pneumonie de la base droite.

Résumé de l'observation clinique (obs. n° 6.469).

A... Gabriel, 9 ans, sans antécédent pathologique.

Début brutal le 1er avril 1941 : délire, céphalées, photophobie, vomissements, 40°5.

Il est admis le lendemain à la Clinique Pasteur : les signes méningés sont au premier plan (agitation, délire, contracture rachidienne) ; l'examen est par ailleurs négatif. Le liquide céphalo-rachidien est hypertendu (50 cm.) mais limpide et ne contient que 8 lymphocytes au millimètre cube et 0 g. 50 d'albumine au litre. L'azotémie est de 0,45 cg. Une hémoculture (bouillon et bile) sera négative. Température en plateau à 40°3-40°8.

Le 3 avril, situation identique. Le 4 : l'enfant tousse un peu ; l'examen hématologique montre 4.300.000 globules rouges, 18.700 globules blancs avec 82 p. 100 de polynucléaires. L'auscultation minutieuse ne met en évidence aucun foyer. On prescrit Dagénan 5 g., boissons abondantes.

Le 5, chute thermique à 38°8 et 37°4 le soir ; on perçoit un souffle tubaire et de la matité de la base droite. Dagénan : 3 g.

Le 6, apyrexie définitive, atténuation des signes pulmonaires qui disparaîtront les jours suivants.

Bilan Sulfamidé. (Voir tableau 4.)

1) *Pendant le traitement* : On obtient un taux élevé de sulfamidémie : 115 mg. pour 1000 en 24 heures, 130 mg. en 48 heures sous forme de sulfamidopyridine libre. Cependant la sulfamidurie reste faible : en deux jours, 0 g. 480 seulement sont trouvés dans les urines.

TABLEAU IV

DATES	Nème jour du début du traitement	Nème jour de la fin du traitement	TRAITEM. (DAGÉNAN) Dose quotidienne	Dose totale	TAUX DES SULFAMIDES (en mmg. pour 1000 cm³) MOELLE STERNALE S. total	S. libre	SANG S. total	S. libre	ÉLIMINATION URINAIRE Volume des urines quotidiennes (en cm³)	SULFAMIDURIE taux p. 1000 cm³ (en milligram.) S. total	S. libre	Quantité éliminée (en grammes de sulfamide total) quotidienne	totale	
AVRIL 1941														
4	1er	.	5 g.	5 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
5	.	.	3 g.	8 g.	.	.	115	.	1.000	180	180	0,180	.	
6	.	1e	.	.	.	.	130	130	500	600	550	0,300	.	
7	.	.	.	.	.	.	80	80	500	450	400	0,225	.	
8	5e	.	.	.	.	.	60	20	400	350	300	0,140	.	
9	.	.	.	.	60	.	40	0	1.000	200	60	0,200	.	
10	.	5e	.	.	.	.	**30**	0	1.000	80	0	0,080	.	
11	.	.	**R.C.**	.	20	.	20	0	900	50	0	0,045	.	
12	.	.	.	.	10	.	20	0	1.375	22	0	0,030	.	(1)
13	10e	.	.	.	.	.	30	0	500	25	t	0,012	.	
14	.	.	.	.	.	.	20	0	800	**120**	**10**	**0,096**	.	
15	.	10e	.	.	.	.	20	0	300	70	t	0,021	.	
16	.	.	.	.	.	.	20	0	1.300	50	0	0,065	.	
17	.	.	**R.B.**	.	.	.	20	0	1.000	30	0	0,030	.	
18	15e	.	.	.	.	.	**30**	t	1.050	33	0	**0,035**	.	(2)
19	.	.	.	.	.	.	20	0	600	25	0	0,015	.	
20	.	15e	.	.	.	.	20	0	900	25	0	0,022	.	
21	.	.	.	.	20	.	20	0	1.400	20	0	**0,028**	.	
22	.	.	.	.	.	.	.	.	1.000	15	0	0,015	.	
23	20e	.	.	.	.	.	20	0	1.000	15	0	0,015	.	
24	.	.	.	.	.	.	.	.	1.100	15	0	0,016	.	
25	.	20e	.	.	.	.	5	0	1.500	5	0	0,008	.	
26	.	.	.	.	.	.	.	.	1.300	5	0	0,006	1,584	
7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
	25e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
29	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
30	.	25e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
MAI														
1	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	

OBS. N° 6.469

A... Gabriel, 9 ans.

Pneumonie.

OBSERVATIONS

(1) **Dosage des urines fractionnées**

	Cm³ urine	S.t.	S.l.	Quantité éliminée de S.t.
6e h.	600	10	o	o g. 006
12e h.	325	40	t	o g. 013
18e h.	200	30	t	o g. 006
24e h.	250	20	t	o g. 005

(2) **Dosage des urines fractionnées**

	Cm³ urine	S.t.	S.l.	Quantité éliminée de S. t.
6e h.	250	20	t	o g. 005
12e h.	200	30	t	o g. 006
18e h.	250	60	t	o g. 015
24e h.	350	25	o	o g. 009

2) *Après la fin du traitement* : L'élimination se poursuit, pendant trois jours seulement pour la sulfamidopyridine libre, durable pour la sulfamidopyridine conjuguée. De même, on enregistre *la persistance, à des taux lentement décroissants, d'une sulfamidémie notable*, qui est encore de 20 mg. pour 1000 le 23 avril, soit 18 jours après la fin du traitement ; il s'agit exclusivement de molécule à l'état conjugué.

Deux tentatives de déblocage sont faites en cours d'élimination. La première (5 cm³ de solution de Rouge congo à 1 p. 100) le 6e jour après la fin de la dagénothérapie, élève de 20 à 30 mg. le taux de la sulfamidémie (mais avec un décalage de 48 heures) et fait monter le taux de la sulfamidurie, avec réapparition passagère de sulfamide libre (mais après 3 jours seulement). La deuxième (2 cm³ de solution de Rose bengale à 2 p. 100) le 12e jour, n'est suivie que d'un effet minime.

Avant la sortie du service (20e jour), le sang et les urines renferment encore un taux de 5 mg. pour 1000 de sulfamide conjuguée. Au total, 1 g. 584 de sulfamidopyridine a été éruis par les urines, soit 20 p. 100 seulement de la dose administrée.

L'enfant est revu le 3 mai (28e jour), sulfamidémie et sulfamidurie sont nulles.

Il convient de noter, dans cette observation, la longue persistance d'une sulfamidémie importante : 20 à 30 mmg. p. 1.000 jusqu'au 18e jour suivant la fin du traitement. L'élimination urinaire s'est prolongée au delà du 21e jour, en restant, au total, très en dessous de la quantité totale ingérée : il y a « perte » de 80 p. 100 de la sulfamidopyridine. Or, quoiqu'il n'ait pas été fait de dosage dans les selles, le taux très élevé (130 mmg.) obtenu dans le sang dès le 2e jour, autorise à admettre que la dose ingérée a été réellement absorbée.

Si l'on examine les résultats des essais de déblocage, on constate que la fraction « déblocage » de la sulfamidopyridine retenue a été peu importante ; par ailleurs les taux de sulfamidomyélie sont restés très voisins de ceux de la sulfadémie ; l'injection de rouge congo du 6e jour a abaissé ce taux de 20 à 10 mmg., provoquant le lendemain une augmentation de la sulfadémie, et le surlendemain celle de la sulfamidurie ; mais quelques jours après le chiffre de la moelle sternale est remonté à 20 mmg., malgré une injection intercurrente de rose bengale. *Tout s'est passé comme si la sulfamidopyridine ingérée était fixée rapidement*

et en majeure partie par les tissus, puis conjuguée, enfin déversée lentement et partiellement dans le sang circulant, pour être éliminée petit à petit par les urines.

L'efficacité du médicament sur l'évolution de la pneumonie a paru très nette ; la tolérance a été bonne et on ne peut relever qu'une légère granulopénie entre le 30e et le 45e jour du début du traitement (43 et 36 p. 100 polynucléaires pour 5.100 leucocytes).

***

Les observations jusqu'ici rapportées ont toutes, comme caractère commun, une posologie initiale massive, et l'on pourrait en conclure que la rétention tissulaire est le fait d'une exaltation primitive du pouvoir pexique des cellules, en particulier des cellules endothéliales, sorte de réaction de défense de l'organisme contre des doses excessives.

Voici cependant un fait dans lequel la fixation a été réalisée avec une *dose très modérée* de sulfamidopyridine : 3 g. le premier jour, 12 g. en tout en 6 jours.

Observation V. — Angine pseudo-membraneuse et oedémateuse a streptocoque, avec adénite et péri-adénite sous-maxillaire, albuminurie (1 g. 10) et cholalurie.

Résumé de l'observation clinique (obs. n° 6.520).

A... Conception, 27 ans, sans antécédent pathologique.

Début le 18 *avril* 1941 : Fièvre élevée, vomissements, dysphagie, angine rouge ; les soins sont d'abord purement locaux, puis, devant la persistance des symptômes, l'apparition de petites productions pseudo-membraneuses et d'adénopathies sous-maxillaires avec péri-adénite, on injecte 40 cm³ de sérum antidiphtérique et on adresse la malade à la Clinique des maladies contagieuses où elle entre au 4e jour de son affection.

Le 22 *avril*, on constate : 38°6 le matin, 39°6 le soir ; pharynx très rouge avec de petites plaques diphtéroïdes, à localisation exclusivement amygdalienne ; œdème important des piliers et de la luette ; adénites sous-maxillaires bilatérales, empâtées et douloureuses. Il y a de la courbature et des myalgies. Les urines, rares, contiennent 1 g. 10 d'*albumine*

par litre, des *pigments et des sels biliaires*. Examen bactériologique du prélèvement pharyngé : *streptocoque*. Traitement : 3 g. de Dagénan.

L'évolution se fait simplement, amélioration des symptômes généraux dès le lendemain (37°6-38°2), apyrexie acquise dès le 3e jour ; atténuation de la dysphagie après 48 heures et nettoyage pharyngé obtenu au 4e jour ; diminution de l'albuminurie, qui n'existe plus qu'à l'état de traces le 26, en même temps que disparaissent dans l'urine les pigments et les sels biliaires. Le traitement a été poursuivi à doses dégressives : 2 g. de Dagénan pendant trois jours ; 1 g. 50 pendant deux jours.

Bilan Sulfamidé. (Voir tableau V).

1) *Au cours du traitement* : La sulfamidémie atteint son maximum (50 mg. pour 1000) après 24 heures ; il s'agit de sulfamidopyridine libre. Ce taux s'abaisse rapidement le 3e jour à 10 mg. presque exclusivement à l'état de molécule conjuguée ; le 6e jour il est à 5 mg. de sulfamidopyridine conjuguée.

L'élimination urinaire est extrêmement faible ; il y a oligurie et le taux de concentration des sulfamides au litre est minime (200 mg. le 1er jour). En 6 jours, 0 g. 416 seulement de sulfamidopyridine a été retrouvé. La sulfamidopyridine conjuguée apparaît dès le 2e jour et sa proportion s'élève rapidement jusqu'à la moitié de la quantité quotidiennement émise.

2) *Après la fin du traitement* : Cette élimination urinaire se poursuit pendant 15 jours, après la dernière dose de Dagénan ; la sulfamidopyridine libre s'abaisse rapidement et n'existe bientôt plus qu'à l'état de traces, une émission complémentaire de 0 g. 362 est ainsi obtenue.

La sulfamidémie baisse rapidement et n'est décelée qu'à l'état de traces au 10e jour.

Seize jours après la fin du traitement, il n'existe plus de sulfamide dans le sang, ni dans les urines ; or 0 g. 778 seulement ont été retrouvés, soit 6,5 p. 100 de la dose ingérée.

3) *Après déblocage au Rose bengale* : Avant l'épreuve, le 23e jour, on vérifie à nouveau l'absence de sulfamidopyridine dans le sang et les urines ; au même moment un examen de la moelle sternale montre un taux de *sulfamidomyélie de* 15 *mg. pour* 1000. Injection intraveineuse de 4 cm³ de la solution à 2 p. 100 de Rose bengale. Le lendemain, réapparition de sulfamidopyridine dans le sang au taux de 10 mg. pour 1000, exclusivement à l'état de molécule conjuguée ; ce taux persistera 6 jours, puis s'abaissera. Dès la 6e heure, se rétablit une sulfamidurie : elle présente son maximum de la 6e à la 18e heure, dépassant notablement (500 mg. pour 1000), le taux le plus élevé (200 mg.) noté au cours de l'élimination première ; la proportion de molécule libre est faible, puis

TABLEAU V

DATES			TRAITEM. (DAGÉNAN)		Taux des Sulfamides en mmgr. pour 1000 cm³			ELIMINATION URINAIRE				
	nème jour					SANG			SULFAMIDURIE			
									taux p. 1000 cm³ (en milligram.)		Quantité éliminée (en gr. de sulfamide total)	
	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	MOELLE STERNALE	S. total	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. total	S. libre	quotidienne	totale
AVRIL 1941												
22	1er	.	3 g.	3 g.	.	.	.	.	.	.	.	.
23	.	.	2 g.	5 g.	.	50	50	500	200	200	0,100	.
24	.	.	2 g.	7 g.	.	30	20	500	150	120	0,075	.
25	.	.	2 g.	9 g.	.	10	t	700	80	40	0,056	.
26	5	.	1,5 g.	10,5 g.	.	10	0	900	80	30	0,072	.
27	.	.	1,5 g.	12 g.	.	.	.	1.300	50	20	0,065	.
28	.	1er	.	.	.	5	0	800	60	45	0,048	0,416
29	.	.	.	.	.	.	.	1.500	50	30	0,075	.
30	.	.	.	.	.	.	.	1.500	50	20	0,075	.
MAI												
1	10e	.	.	.	.	.	.	1.300	30	10	0,039	.
2	.	5	.	.	.	5	0	1.600	20	5	0,032	.
3	.	.	.	.	.	.	.	1.600	20	t	0,032	.
4	.	.	.	.	.	.	.	1.750	15	t	0,026	.
5	.	.	.	.	.	.	.	1.800	15	t	0,027	.
6	15e	.	.	.	.	.	.	1.500	10	t	0,015	.
7	.	10e	.	.	.	t	0	1.750	5	t	0,009	.
8	.	.	.	.	.	.	.	1.700	5	t	0,009	.
9	.	.	.	.	.	.	.	1.800	5	t	0,009	.
10	.	.	.	.	.	.	.	1.200	5	t	0,006	.

OBS. N° 6.520

A... Concepcion.

Angine pseudo-membraneuse et œdémateuse à streptocoques.

OBSERVATIONS

16	25e	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	
17	.	25e	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	
18	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	
19	.	.	.	.	.	.	.	1.500	0	0	.	.	
20	.	.	R.B.	.	15	0	0	2.000	5	0	.	.	
21	30e	.	.	.	.	**10**	0	1.800	**185**	**20**	0,325	.	(1)
22	.	25e	.	.	10	10	0	1.800	50	0	0,090	.	
23	.	.	.	.	.	.	.	1.600	40	0	0,064	.	
24	.	.	.	.	.	10	0	1.400	40	0	0,054	.	
25	.	.	.	.	.	.	.	1.600	25	0	0,040	.	
26	35e	.	.	.	.	10	0	1.600	25	0	0,040	.	
27	.	30e	.	.	.	.	.	1.800	20	0	0,036	.	
28	.	.	.	.	.	t	0	2.000	20	0	0,040	.	
29	.	.	.	.	.	.	.	1.400	15	0	0,024	.	
30	.	.	.	.	.	t	0	2.200	15	0	0,033	.	
31	40e	.	.	.	5	.	.	1.600	5	0	0,008	.	
JUIN													
1	.	35e	.	.	.	.	.	2.000	5	0	0,010	.	
2	.	.	.	.	.	.	.	1.600	5	0	0,008	.	
3	.	.	.	.	.	.	.	2.000	5	0	0,010	1,560	
4	.	.	.	.	.	.	.	1.600	t	0	.	.	
5	45e	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.	
6	.	40e	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.	
7	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.	
8	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.	
9	.	.	.	.	.	0	0	.	0	0	.	.	
10	50e	.	.	.	.	0	0	.	0	0	.	.	
11	.	45e	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	
12	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	
13	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
14	.	.	.	.	.	0	0	.	0	0	.	.	
15	55e	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	
16	.	50e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	

(1) **Dosage des urines fractionnées**

	cm³ urines	S.t.	S.l.	Quantité éliminée de S.t.
6e h.	300	t	0	t
12e h.	400	300	50	0 g. 200
18e h.	200	400	60	0 g. 080
24e h.	900	50	0	0 g. 045

rapidement nulle. L'élimination va se poursuivre pendant 19 jours ; elle est en tout de 0 g. 782, chiffre identique à celui du total antérieurement enregistré.

Dans cette observation, la posologie a été modérée, (dose initiale maxima 3 grammes ; dose totale 12 g. en 6 jours). L'efficacité de la sulfamidopyridine a été indiscutable. Les symptômes généraux ayant cédé dès le lendemain et les troubles fonctionnels locaux en trois jours. Le médicament a été parfaitement toléré ; il existait cependant avant son administration, une atteinte hépato-rénale dont les signes urinaires (albuminurie et chlorurie) ont rapidement rétrocédé ; la formule hématologique, vérifiée jusqu'au 45e jour, n'a présenté aucune altération.

La lecture des chiffres de dosage montre une importante « perte » de sulfamide, dont 13 *p.* 100 *à peine de la dose ingérée sont retrouvés dans les urines.* L'élimination spontanée primitive représente la moitié seulement de ce chiffre ; *huit jours après la fin de celle-ci, le déblocage amorce une nouvelle élimination d'égale importance.*

L'interprétation de ces faits reste difficile. On est tenté, a priori, d'incriminer un défaut de sécrétion rénale, mais cette explication, valable pour les premiers jours (oligurie, hypoazoturie et hypochlorurie de la phase aiguë) laisserait entrevoir une élimination accrue à la convalescence. Or, la reprise d'une diurèse normale ne s'est pas accompagnée d'une élévation du taux sulfamidé : les chiffres de ce dernier sont au contraire *très régulièrement décroissants depuis le début.*

On est obligé d'admettre une rétention tissulaire ; celle-ci a été manifestement objectivée par l'épreuve de déblocage. Mais la sulfamidopyridine ainsi « débloquée » ne représente certainement qu'une partie de la sulfamidopyridine fixée. La disproportion entre le chiffre de l'élément urinaire et celui de l'ingestion médicamenteuse est trop grande pour que l'on puisse admettre qu'elle puisse être comblée par les voies accessoires d'élimination ; enfin le taux initial de sulfamidémie (50 mmg.), pour une prise de 3 g. dans les 24 heures précédentes) est incompatible avec l'hypothèse d'une non-absorption digestive des comprimés ingérés.

* * *

Les quelques observations qui viennent d'être exposées comportent évidemment quelques lacunes, bien difficiles à combler dans les conditions de l'observation clinique, qui ne saurait bénéficier des possibilités de l'expérimentation et aboutir à des conclusions aussi rigoureuses.

Elles démontrent cependant la possibilité, *en pratique*, de dépister la rétention tissulaire de la sulfamidopyridine et de pallier, dans une certaine mesure, à ses conséquences éventuelles.

IIº SULFAMIDOTHIAZOL.

Le comportement du sulfamidothiazol (2090) administré à doses moyennes et fortes a été étudié à la Clinique Pasteur dans six observations : deux méningites méningococciques, 3 brucelloses, 1 ostéo-myélite [10].

Les diverses constatations faites à propos de ces observations incitent à penser que le phénomène de la « fixation tissulaire » est constant avec le sulfamidothiazol, comme avec la sulfamidopyridine. Il apparaîtra avec assez de netteté à la lecture des observations qui suivent. Dans un cas (observation IV) cette rétention a pu être mise en évidence d'une manière indiscutable.

Observation I. — Brucellose (melitensis) avec hépatite hypertrophique simple, orchite, paraparésie spasmodique et arthrite chronique coxo-fémorale bilatérale.

Résumé de l'observation clinique (obs. nº 6.370).

P... Michel, 37 ans, de bonne santé habituelle, ouvrier de ferme.

Début vers le 15 janvier 1941 : frissons, asthénie, algies ; ne s'est pas alité.

Entre le 12 février (27e jour) en poussée fébrile (37º8-38º8), bronchite diffuse, grosse rate percutable, gros foie (4 travers de doigts) sensible au palper, bon état général. Séro-réaction de Wright positive à 1/1280 ; intra-dermo réaction à la Mélitine faiblement positive. Hémogramme : 6.100 globules blancs avec neutropénie (38 p. 100). Azotémie de 0 g. 38 ; présence légère de pigments et de sels biliaires dans les urines ; pas d'albimunirie ; hypochlorurie marquée (1 g. par litre). Traitement : 1162 F. 15 g. en 6 jours, du 20 au 25 février. Fin de l'ondulation fébrile le 1er mars.

Nouvelle ondulation à partir du 4 mars. Hémoculture positive (Br. melitensis). Séro-réaction de Wright positive a 1/2560. Algies. Traitement au Dagénan : 37 g. 50 en 12 jours, du 8 au 19 mars. Apyrexie le 24.

Début d'une troisième poussée thermique le 26 mars. Orchi-épididymite droite ; traces légères d'albumine urinaire ; disparition de la chlorurie ; azotémie de 0 g. 25. « Instantané hépatique » : résultat normal. Début d'un traitement au 2090 le 6 avril : dose initiale de 6 g., dose totale de 30 g. en 7 jours. Apyrexie le 15 avril.

Du 19 avril au 9 mai, quatrième ondulation de faible amplitude. Apparition d'une parésie spasmodique des membres inférieurs, avec modifications rachidiennes : 56 lymphocytes et 2 g. 40 d'albuminose.

A partir du 10 mai, apyrexie définitive mais constitution d'une arthrite douloureuse des deux coxo-fémorales (sur un fond de subluxation congénitale avec coxarthrie).

Tout est rentré dans l'ordre le 20 juin, date de la sortie.

Bilan Sulfamidé. (Voir tableau I.)

Il a été établi seulement pour la troisième cure sulfamidée par le 2090.

1) *Pendant le traitement* : Constitution dès la 24e heure d'un taux très élevé de sulfamidémie (135 mg. pour 1000 pour une dose de 6 g. dans les 24 heures précédentes) avec un fort pourcentage de sulfamidothiazol conjugué (75 mg.) le taux s'abaisse progressivement à 50 mg. presque exclusivement à l'état de molécule conjuguée, en fin de traitement.

Elimination urinaire au taux maximum de 1200 mg. pour 1000 le deuxième jour. comportant 1/3 environ de sulfamidothiazol combiné. 8 g. 230 en tout sont retrouvés en fin de cure.

2) *Après la fin du traitement* : On note la persistance d'un taux appréciable de sulfamidothiazol (conjugué exclusivement) dans le sang jusqu'au 14e jour (5 mg.). L'élimination urinaire persiste jusqu'au 19e jour totalisant(1 g. 131). En tout 9 g. 351 ont été éliminés (soit 31 p. 100 de la dose ingérée).

3) *Déblocage au Rose bengale* : Après 25 jours d'attente on vérifie à nouveau le taux de la sulfamidémie et celui de la sulfamidurie : ils sont nuls.A ce moment. *soit 44 jours après la fin du traitement, la moelle sternale contient 10 mg. pour 1000 de sulfamidothiazol.* Une injection de 4,2 cm³ de solution à 2 p. 100 de Rose bengale fait réapparaître une sulfamidémie (conjuguée) de 20 mg. p. 1000 et une légère sulfamidurie (avec maximum de la 6e à la 12e heure), qui persiste 12 jours à l'état de traces.

Le 63e jour, une injection de 10 cm³ de Rouge congo (solution à 1 p. 100) n'est suivie d'aucun effet.

TABLEAU I

DATES			TRAITEM. (2.090)		TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. pour 1000 cm³)				ÉLIMINATION URINAIRE				
	Nème jour				MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
	du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale (g.)	S. total	S. libre	S. total	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	taux pour 1000 cm³ (en milligrammes) S. total	S. libre	Quantité éliminée (en grammes de sulfamide total) quotidienne	totale
AVRIL 1941													
6	1er	.	6g.	6g	.	.	.	.	.	.	.	.	.
7	.	.	6g.	12g.	.	.	135	60	1.200	1.100	700	1,320	.
8	.	.	5g.	17g.	.	.	130	80	2.100	1.200	800	2,520	.
9	.	.	4g	21g.	.	.	80	15	2.400	500	300	1,200	.
10	5e	.	4g.	25g.	.	.	75	15	2.300	450	300	1,035	.
11	.	.	3g.	28g.	.	.	50	20	2.000	450	350	0,900	.
12	.	.	2g.	30g.	.	.	60	10	2.000	500	300	1,000	.
13	.	1er	.	.	.	.	50	t	1.700	150	100	0,255	8,230
14	.	.	.	.	.	.	20	t	1.700	160	90	0,272	.
15	10e	.	.	.	.	.	20	t	1.600	100	60	0,160	.
16	.	.	.	.	.	.	20	t	2.000	80	t	0,160	.
17	.	5e	.	.	.	.	20	0	1.800	60	t	0,108	.
18	.	.	.	.	.	.	20	0	2.300	70	t	0,161	.
19	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	30	t	0,060	.
20	15e	.	.	.	.	.	20	0	1.700	25	t	0,043	.
21	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	15	t	0,030	.
22	.	10e	.	.	.	.	20	0	1.800	15	t	0,027	.
23	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	15	t	0,030	.
24	.	.	.	.	.	.	10	0	1.500	15	t	0,023	.
25	20e	.	.	.	.	.	.	.	1.500	10	0	0,015	.
26	.	.	.	.	.	.	5	0	1.500	5	0	0,008	.
27	.	15e	.	.	.	.	.	.	1.700	5	0	0,009	.
28	.	.	.	.	.	.	.	.	1.500	5	0	0,007	.
29	.	.	.	.	.	.	t	0	1.500	5	0	0,008	.
30	25e	.	.	.	.	.	.	.	1.800	t	0	0,005	.
MAI													
1	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	t	0	0,005	9,361
2	.	20e	.	.	.	.	0	0	..	0	0	.	0
3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.

OBS. N° 6.370

P... Michel, 37 ans.

Brucellose.

OBSERVATIONS

9	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
10	35e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
12	.	30e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
13	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
14	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15	40e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
16	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
17	.	35e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
20	45e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
21	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22	.	40e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
24	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
25	50e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
26	.	.	R.B.	10	.	0	0	.	0	0	.	.	
27	.	45e	.	.	.	.	20	0	.	5	t	.	. (1)
28	.	.	.	.	.	.	5	0	.	t	t	.	.
29	.	.	.	.	t	.	t	0	.	t	t	.	.
30	55e	.	.	.	.	.	t	0	.	t	0	.	.
31	.	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.
JUIN													
1	.	50e	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.
2	.	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.
3	.	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.
4	60e	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.
5	.	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.
6	.	55e	.	.	.	.	.	.	.	t	.	0	.
7	.	.	.	.	.	.	.	.	.	t	.	.	.
8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	.	.	.
9	65e	.	.	.	.	.	0	.	.	0	0	.	.
10	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
11	.	60e	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
12	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
13	.	.	.	.	.	.	0	0	.	0	0	.	.
14	70e	.	R.C.	.	.	.	.	0	.	0	0	.	.
15	.	.	.	.	.	.	0	0	.	0	0	.	.
16	.	65e	.	.	.	.	0	0	.	0	0	.	.
17	.	.	.	.	.	.	.	0	.	0	0	.	.
18	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
19	75e	.	.	.	.	.	.	0	.	0	0	.	.

(1) Dosage des urines fractionnées

	S. t.	S. l.
6e h.	t	t
12e h.	20	t
18e h.	t	t
24e h.	t	t

TABLEAU II

DATES (Nème jour)		TRAITEM. (2090)		TAUX DES SULFAMIDES (en mmg. pour 1000 cm³)				ELIMINATION URINAIRE				
				MOELLE STERNALE		SANG			SULFAMIDURIE			
du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale (g.)	S. total	S. libre	S. total	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	taux p. 1000 cm³ (en milligram.) S. total	taux p. 1000 cm³ (en milligram.) S. libre	Quantité éliminée (en grammes de sulfamide total) quotidienne	Quantité éliminée (en grammes de sulfamide total) totale
AVRIL 1941												
5	1er	6 g.	6 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
6	.	6 g.	12 g.	.	.	120	75	1.000	900	700	0,700	.
7	.	5 g.	17 g.	.	.	130	60	1.200	1.100	1800	0,960	.
8	.	4 g.	21 g.	70	30	100	20	1.500	600	300	0,450	.
9	5e	4 g.	25 g.	.	.	100	20	1.500	650	350	0,975	.
10	.	3 g.	28 g.	.	.	70	20	800	600	400	0,480	.
11	.	2 g.	30 g.	.	.	70	20	800	600	400	0,480	.
12	1er	.	.	.	.	60	40	1.950	300	150	0,585	5.028
13	.	.	.	.	.	40	30	1.500	300	100	0,450	.
14	10e	.	.	.	.	20	t	2.100	120	70	0,252	.
15	.	.	.	.	.	20	t	2.000	100	t	0,200	.
16	5e	.	.	.	.	20	0	1.700	50	t	0,085	.
17	.	.	.	.	.	20	0	2.100	50	t	0,105	

OBS. N° 6.461
Ch... Adolphe, 20 ans.
Brucellose.

OBSERVATIONS

20	.	.	.	.	.	.	.	.	1.200	20	t	0,024	.
21	.	10e	.	.	.	.	20	0	2.200	15	0	0,033	.
22	.	.	.	.	.	.	.	.	1.700	15	0	0,026	.
23	.	.	.	.	.	.	10	0	2.000	10	0	0,020	.
24	20e	.	.	.	.	.	.	.	2.000	5	0	0,010	.
25	.	.	.	.	.	.	t	0	1.800	5	0	0,010	6,331
26	.	15e	.	.	.	.	.	.	2.000	t	0	.	.
27	.	.	.	.	.	.	.	.	1.900	t	0	.	.
28	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	t	0	.	.
29	25e	.	.	.	.	.	.	.	2.100	t	0	.	.
30	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	t	0	.	.
MAI													
1	.	20e	.	.	.	.	0	0	2.000	0	0	.	.
2	.	.	.	.	.	.	.	.	1.600	0	0	.	.
3	.	.	.	.	.	.		.	1.750	0	0	.	.
4	30e	.	.	.	.	.	.	.	2.000	0	0	.	.
5	.	.	.	.	.	.	.	.	2.200	0	0	.	.
6	.	25e	.	.	.	.	0	0	1.700	0	0	.	.
—	—	—	.	.	—	—	—	—	.	.	.	.	.
—	—	—	.	.	—	—	—		.	.	.	.	.
—	—	—	.	.	—	—	—	—	.	.	.	.	.
—	—	—	.	.	—	—	—	—	.	.	.	.	.
JUIN													
12	69e	62e	.	.	0	0	0	0	2.700	.	.	.	0

Observation II. — Brucellose (melitensis), forme fébrile bénigne.

Résumé de l'observation clinique (obs. n° 6.461).

Ch... Adolphe, 20 ans, agriculteur, sans antécédents.

Entre à la Clinique Pasteur au 20e jour de sa maladie : céphalées et fièvre. Le 31 mars 1941 : 38°2, excellent état général ; séro-réaction de Wright positive à 1/640 ; hémoculture positive (Br. melitensis), intradermo réaction à la mélitine moyennement positive ; azotémie de 0 g. 22 ; dans les urines : traces légères d'albumine, hypochlorurie.

« Instantané hépatique « le 2 avril : résultat normal. Le 3 avril, apyrexie. Début du traitement par le 2090 le 5 avril : dose initiale : 6 g. ; dose totale : 30 g. en 7 jours. Le sujet sort le 9 mai sans avoir présenté d'autre manifestation ; il aura encore un léger mouvement fébrile du 12 au 20 mai.

Bilan Sulfamidé. (Voir tableau 2.)

1) *Pendant le traitement* on note, après 24 heures, une sulfamidémie de 120 mg. p. 1000 (dont 45 mg. de sulfamide conjugué), puis abaissement progressif et parallèle. Un dosage médullaire montre une *sulfamidomyélie inférieure au taux sanguin* : 70 mg. (dont 30 mg. libre) pour 100 mg. (dont 20 mg. libre le 3e jour).

L'élimination urinaire présente son taux maximum (1100 mg. p. 1000). le 2e jour ; elle est composée pour les 2/3 de sulfamidothiazol à l'état libre. En fin de cure, 5 g. 028 seulement ont été retrouvés.

2) *Après le traitement* : Il faut relever la longue persistance d'un taux notable de sulfamidothiazol conjugué dans le sang (10 mg. le 12e jour). L'élimination urinaire persiste jusqu'au 19e jour : 1 g. 303 en tout. Au total, 6 g. 331 seulement ont été émis par les urines, soit 21 p. 100 de la dose administrée.

Il n'a pu être fait de dosage tardif de la sulfamidomyélie, ni de tentative de déblocage.

OBSERVATION III. — MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE A MÉNINGOCOQUE B AVEC ARTHRITE PURULENTE DU GENOU.

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION CLINIQUE (obs. n° 6.621).

T... Marie, 28 ans, sans antécédents. A accouché il y a 5 mois d'un enfant qu'elle nourrit encore.

Entre à la Clinique Pasteur le 7 juin 1941, 36 heures après le début de sa maladie : céphalée, somnolence, 38°2 à 38°8, légère contracture rachidienne, abolition des réflexes tendineux ; liquide céphalo-rachidien purulent (3 g. 60 d'albumine, 6 g. 80 de chlorures, 0 g. 13 de glucose, méningocoque B), genou droit douloureux et gonflé (liquide purulent à méningocoques). Oligurie et traces d'albumine urinaire ; azotémie de 0 g. 32 ; réserve alcaline à 50 vol. de 002 p. 100. Traitement : 5 g. de 2090, boissons abondantes.

Dès le 8, le liquide articulaire du genou ne renferme plus de diplocoques. Le 9, herpès labial, amélioration franche du liquide céphalo-rachidien ; 420 éléments (dont 13 lymphocytes pour 100), 0 g. 60 d'albumine, 0 g. 47 de glucose ; pas de germes. Le traitement par le sulfamidothiazol est réduit à 4 g.

Le 11 apyrexie, excellent état général et local. Sulfamidothiazol : 3 g.

Le 16 : recrudescence fébrile qui durera trois jours sans aucune manifestation méningée ou articulaire ; à noter seulement une reprise de l'albuminose rachidienne (0 g. 60 à 1 g. 20 pour 6 à 8 lymphocytes). Le traitement par le 2090 à doses dégressives est maintenu jusqu'au 21 juin (34 g. en 14 jours). Sortie le 29 en excellent état.

Bilan Sulfamidé. (Voir tableau 3.)

1) *Pendant le traitement* : Taux maximum des humeurs dès les premières 24 heures : 110 mg. dans la moelle sternale, 90 dans le sang, 70 dans le liquide céphalo-rachidien ; forte proportion d'emblée de sulfamidothiazol conjugué. Evolution dégressive et parallèle.

Dans le liquide articulaire, taux faible : 5 mg. pour 1000 (le même jour, sulfamidomyélie de 90, sulfamidémie de 40 mg., sulfamidorachie de 30).

Elimination urinaire au taux maximum de 1.200 pour 1000 le premier jour, comportant déjà 200 pour 1000 de sulfamidothiazol conjugué. La proportion de ce dernier croît rapidement pour représenter la quasi-totalité du produit éliminé ; en fin de traitement 10 g. 227 en tout ont été dosés (soit 30 p. 100).

Un dosage dans le lait n'a révélé que la présence de traces de sulfamidothiazol.

TABLEAU III

DATES (nème jour)		TRAITEMENT (2090)		TAUX des SULFAMIDES (en mmg. pour 1000 cc.) MOELLE STERNALE		SANG		ÉLIMINATION URINAIRE	SULFAMIDURIE taux pour 1000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en g. de sulfamide total)	
du début du traitement	de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. total	S. libre	S. total	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. total	S. libre	quotidienne	totale
JUIN 1941												
7	1er	5 g.	5 g.	.	.	.	.	.	.	.		.
8	.	5 g.	10 g.	110	.	90	50	500	1.200	1.000	0,600	.
9	.	4 g.	14 g.	100	.	90	50	1.700	1.000	800	1,700	.
10	.	4 g.	18 g.	.	.	70	30	2.500	800	450	2.	.
11	5e	3 g.	21 g.	100	.	50	20	2.000	600	350	1,200	.
12	.	3 g.	24 g.	.	.	50	15	1.500	500	200	0,750	.
13	.	2 g.	26 g.	90	.	40	10	1.600	450	150	0,720	.
14	.	2 g.	28 g.	.	.	20	5	1.500	450	100	0,675	.
15	.	1 g.	29 g.	.	.	20	t	1.400	450	100	0,630	.
16	10e	1 g.	30 g.	50	.	20	t	2.500	300	30	0,750	.
17	.	1 g.	31 g.	.	.	20	t	1.600	200	20	0,320	.
18	.	.	31 g.	.	.	15	t	2.000	200	15	0,400	.
19	.	1 g.	32 g.	.	.	15	t	1.250	200	t	0,250	.
20	.	1 g.	33 g.	.	.	15	t	750	150	t	0,112	.
21	15e	R.C.	34 g.	30	.	15	t	1.250	100	t	0,125	10,227
22	.	.	.	.	.	**30**	**5**	1.600	**185**	**55**	**0,292**	(1)
23	.	.	.	5	.	15	5	1.300	130	50	0,169	.
24	.	.	.	.	.	10	t	1.700	80	30	0,136	.
25	.	.	.	.	.	10	0	1.700	60	t	0,102	.
26	20e	5e	.	.	.	10	0	2.000	40	0	0,080	.
27	.	.	.	.	.	5	0	1.800	30	0	0,044	.
28	.	.	.	.	.	5	0	1.900	20	0	0,038	10,893
29	.	.	.	.	.	5	0	.	5	0		
30	.	.	.	.	.	.	.	.	5	0	.	.
JUILLET												

OBS. N° 6.621

T... Marie, 28 ans.

Méningite cérébro-spinale à méningocoque B avec arthrite du genou droit chez une nourrice.

OBSERVATIONS

(1) **Dosage des urines fractionnées**

	Cm³ urine	S.t.	S.l.	Quantité éliminée (de S.t.)
6e h.	500	100	t	0 g. 050
12e h.	400	140	40	0 g. 056
18e h.	350	260	80	0 g. 081
24e h.	350	300	120	0 g. 105

2) *Déblocage en fin de traitement* : Le dernier jour du traitement, le taux médullaire est de 30 mg., le taux sanguin de 15. Une injection de 10 cm³ de Rouge congo à 1 p. 100 fait baisser rapidement la sulfamidomyélie à 5 mg., remonter passagèrement à 30 la sulfamidémie et provoque une légère augmentation de l'émission urinaire, maxima de la 12e à la 16e heure, avec réapparition notable de la sulfamide libre.

A la sortie de la malade, il persistait encore 5 mg. dans le sang et les urines, sous forme exclusive de sulfamidothiazol conjugué.

Observation IV. — Méningite cérébro-spinale : méningocoque A.

Résumé de l'observation clinique (obs. n° 6.630).

N... Pierre, 27 ans, sans antécédents.

Début le 9 juin 1941 à la suite de l'extraction de deux dents : céphalée, arthralgies multiples, 40°. Accalmie le lendemain et guérison apparente le 11.

Le 12, syndrome méningé net, 40°2 ; est admis à la Clinique Pasteur. Liquide céphalo-rachidien purulent, contenant 7/g. 20 d'albumine, 6 g. 80 de chlorures, 0 g. 23 de glucose ; méningocoques A. Traces nettes d'albumine urinaire, présence légère de pigments et de sels biliaires. Azotémie de 0 g. 30. Bon état général. Traitement : 5 g. de 2090, boissons abondantes.

Dès le lendemain la température est tombée à la normale. Le 14, liquide céphalo-rachidien stérile. Le 15, herpès facial. Le 16, le liquide céphalo-rachidien est franchement amélioré : 94 lymphocytes, 1 g. 50 d'albumine, 7 g. 25 de chlorures, 0 g. 34 de glucose.

La guérison est acquise, le traitement a été poursuivi à doses dégressives : 36 g. au total en 12 jours. La malade sort le 27 juin.

Bilan Sulfamidé. (Voir tableau 4.)

1) *Pendant le traitement* : Dès la 16e heure, la sulfamidiomyélie est de 105 mg. pour 1000 pour une sulfamidémie de 80 mg., la proportion de sulfamidothiazol conjugué est d'emblée de la moitié du total. A noter le ttux relativement faible de la sulfamidorachie, qui est après 60 heures, de 20 (dont seulement 5 mg. de sulfamide libre) pour 60 dans le sang et 80 dans la moelle osseuse.

Le taux urinaire est réalisé le premier jour (1.800 mg. p. 1000) mais la proportion de molécule conjuguée est très élevée (1100). Le 12e jour, l'élimination totale était de 5 g. 750.

TABLEAU IV

DATES			TRAITEMENT (2090)		TAUX DES SULFAMIDES (en mmg. pour 1000 cc.)						ELIMINATION URINAIRE				
	nème jour				MOELLE STERNALE		SANG		L. C. R.			SULFAMIDURIE			
	du début du traitement	de la fin du traitement	Doseo quotidien.	Dose totale	S. total	S. libre	S. total	S. libre	S. total	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	taux pour 1000 cm³ (en milligrammes) S. total	S. libre	Quantité élimin. (en g. de sulfamide total) quotidienne	totale
JUIN 1941															
12	1er	.	5 g.	5 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
13	.	.	5 g.	10 g.	105	.	80	40	.	.	.	.	.	.	.
14	.	.	4 g.	14 g.	80	.	60	25	20	5	700	1800	700	1,260	.
15	.	.	4 g.	18 g.	.	.	40	20	.	.	800	900	500	0,720	.
16	5er	.	3 g.	21 g.	70	.	40	20	15	5	1.000	800	450	0,800	.
17	.	.	3 g.	24 g.	.	.	30	10	.	.	1.200	600	350	0,720	.
18	.	.	3 g.	27 ë.	.	.	15	5	.	.	1.100	500	250	0,550	.
19	.	.	3 g.	30 g.	60	.	15	5	5	t	1.000	400	200	0,400	.
20	.	.	2 g.	32 g.	.	.	15	5	.	.	1.500	300	100	0,450	.
21	10e	.	2 g.	34 g.	.	.	15	t	.	.	1.800	300	50	0,330	.
22	.	.	1 g.	35 g.	.	.	10	t	.	.	1.500	200	100	0,300	.
23	.	.	R.C.	36 g.	20	.	10	t	.	.	2.200	100	50	0,220	5,750
24	.	1er	.	.	.	.	**20**	**5**	.	.	2.000	**150**	55	**0,306**	. (1)
25	.	.	.	.	5	.	10	t	.	.	1.500	80	30	0,120	.
26	15e										1.400	60	10	0,084	.

OBS. N° 6.630

N... Pierre, 27 ans.

Méningite cérébro-spinale à méningocoques A.

OBSERVATIONS

(1) Dosage des urines fractionnées

	Cm³ urine	S.t.	S.l.	Quantité éliminée (de S.t.)
6e h.	600	80	30	0 g. 048
12e h.	450	240	100	0 g. 108
18e h.	550	200	50	0 g. 110

2) *Déblocage au Rouge congo en fin de traitement* : Il provoque seulement une élévation du taux sanguin de 10 à 20 mg. avec réapparition de sulfamidothiazol libre (5 mg.), l'élimination urinaire n'est que légèrement augmentée, le supplément dû au blocage apparaissant dans les urines de la 6e à la 18e heure. Le taux sulfamidomyélique baisse rapidement de 20 à 5 mg. pour 1000 en 48 heures.

Observation V. — Ostéomyélite de la cheville, post-traumatique.

Résumé de l'observation clinique (obs. n° 6.635).

D... André, 21 ans, sans antécédents pathologiques.

En décembre 1939, fracture ouverte des deux os de la jambe gauche ; immobilisation par broches métalliques, puis appareil plâtré ; a commencé à marcher en septembre 1940. Il y a 15 jours, légère entorse du pied gauche.

Début brutal le 12 juin 1941 par frissons, céphalée : 40°4. Le lendemain, œdème inflammatoire du pied gauche. Admis le 14 à la Clinique Pasteur : frissons, violentes céphalées, prostration, œdème du pied et de la jambe, rouge et douloureux. On prescrit : 12 g. de 2090. Hémoculture négative.

Dès le surlendemain, chute de la température à 38°5. Amélioration nette de l'état local. Réserve alcaline : 52,8 vol. de CO^2 pour 100.

Température normale le 17 juin ; état local normal le 21 juin.

Le traitement a été poursuivi à doses dégressives jusqu'au 27 juin (76 g. en tout).

Bilan sulfamidé (Voir tableau 5).

1) *Au cours du traitement* : Dès la 18e heure, après absorption de 9/g. 50 de sulfamidothiazol, le taux médullaire est de 140 mg. pour 1000. Sang : 110 mg. (dont 30 de sulfamide conjugué), abaissement progressif et régulier jusqu'à 20 mg. en fin de traitement, avec augmentation croissante de la proportion de sulfamide conjugué.

Elimination urinaire au taux maxima de 2.200 mg. pour 1000 le 2e jour, avec d'emblée plus de la moitié de sulfamide conjugué. En fin de traitement, 11 g. 490 (soit 15 p. 100 de la dose ingérée) ont été seulement retrouvés.

2) *Après la fin du traitement* : Baisse assez rapide de la sulfamidémie qui est encore de 5 mg. le 8e jour. Elimination minime par les urines : 0 g. 382 jusqu'au 10e jour (sulfamidothiazol conjugué presque exclusivement).

TABLEAU V

DATES		TRAITEM. 2.090		TAUX DES SULFAMIDES (en mmgr. p. 1000 cm³) MOELLE STERNALE		SANG		ELIMINATION URINAIRE	SULFAMIDURIE taux pour 1.000 cm³ (en milligrammes)		Quantité éliminée (en grammes de de sulfamide total)	
nème jour du début du traitement	nème jour de la fin du traitement	Dose quotidienne	Dose totale	S. total	S. libre	S. total	S. libre	Volume des urines quotidiennes (en cm³)	S. total	S. libre	quotidienne	totale
JUIN 1941												
14	1er	12 g.	12 g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
15	.	10 g.	22 g.	140	.	110	80	900	1.000	400	0,900	
16	.	10 g.	32 g.	.	.	80	30	750	2.200	1.000	1,650	.
17	.	10 g.	42 g.	.	.	80	30	1.500	1.200	500	1,800	
18	5e	8 g.	50 g.	.	.	60	20	1.100	1.200	400	1,320	.
19	.	6 g.	56 g.	90	.	60	20	1.250	900	300	1,125	.
20	.	4 g.	60 g.	.	.	40	15	1.750	700	300	1,225	.
21	.	4 g.	64 g.	.	.	.	.	1.500	600	250	0,950	.
22	.	3 g.	67 g.	.	.	40	10	2.000	500	100	1.	.
23	10e	3 g.	70 g.	.	.	30	5	1.250	500	80	0,625	.
24	.	2 g.	72 g.	.	.	.	.	1.250	400	60	0,500	.
25	.	2 g.	74 g.	.	.	30	5	1.500	300	20	0,450	.

OBS. N° 6.635

D... André, 21 ans.

Ostéomyélite de la cheville.

OBSERVATIONS

29	.	.	.	.	.	.	.	.	1.000	100	t	0,100	.	
30	.	.	.	.	.	.	15	t	1.200	80	t	0,096	.	
JUILLET														
1	.	.	.	.	.	.	.	.	1.200	50	t	0,060	.	
2	.	5e	.	.	45	.	10	t	1.400	40	t	0,056	.	
3	20e	.	.	.	.	.	.	.	2.100	20	t	0,042	.	
4	.	.	.	.	.	.	.	.	700	10	t	0,007	.	
5	.	.	.	.	.	.	5	0	1.300	10	t	0,013	.	
6	.	.	.	.	.	.	.	.	1.200	5	0	0,006	.	
7	.	10e	.	.	.	.	.	.	500	5	0	0,003	11,872	
8	25e	.	R.B.	.	25	.	t	0	1.600	t	0	.	.	
9	.	.	.	.	.	.	.	.	1.100	7	0	0,008	.	(1)
10	.	.	.	.	5	.	t	0	.	t	0	.	.	
11	.	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.	
12	.	15e	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.	
13	30e	.	.	.	.	.	.	.	.	t	0	.	.	
14	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	.	
15	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.	

(1) Dosage des urines fractionnées

	S. t.	S. l.
6e h.	t	0
12e h.	5	0
18e h.	15	0
24e h.	5	0

TABLEAU VI

DATES — nème jour — du début du traitement	DATES — nème jour — de la fin du traitement	TRAITEM. (2.090) — Dose quotidienne	TRAITEM. (2.090) — Dose totale	TAUX des SULFAMIDES (en mmg. pour 1000 cm³) — MOELLE STERNALE — S. total	MOELLE STERNALE — S. libre	SANG — S. total	SANG — S. libre	ELIMINATION URINAIRE — Volume des urines quotidiennes (en cm³)	SULFAMIDURIE — taux pour 1000 cm³ (en milligrammes) — S. total	SULFAMIDURIE — taux pour 1000 cm³ (en milligrammes) — S. libre	SULFAMIDURIE — Quantités éliminées (en grammes de sulfamide total) — quotidienne	SULFAMIDURIE — Quantités éliminées (en grammes de sulfamide total) — totale	OBSERVATIONS
AVRIL 1941													
12	1er	6g.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	
13	.	6g.	12 g.	.	.	90	40	1.400	700	500	0,980	.	
14	.	5g.	17 g.	.	.	90	40	2.000	900	450	1,800	.	
15	.	4g.	21 g.	.	.	80	50	1.500	600	300	0,900	.	
16	5e	4g.	25 g.	.	.	**120**	20	2.100	550	30	1,155	.	
17	.	3g.	28 g.	.	.	110	20	1.700	**1400**	**350**	**2.380**	.	
18	.	2g.	30 g.	.	.	70	20	1.000	650	250	0,650	.	
29	.	2g.	32 g.	.	.	35	t	1.500	350	150	0,525	.	
20	.	2g.	34 g.	.	.	35	t	2.100	300	100	0,630	.	
21	10e	2g.	36 g.	.	.	30	t	2.000	250	100	0,500	.	
22	.	2g.	38 g.	.	.	**80**	20	2.000	**650**	**200**	**1.300**	.	
23	.	2g.	40 g.	.	.	50	10	1.700	400	150	0,680	13.	
24	.	1er	.	.	.	.	30	5	2.100	250	100	0,525	.
25	.	.	.	.	.	.	30	5	1.900	100	40	0,190	.
26	15e	.	.	.	.	.	30	5	1.700	100	30	0,170	.
27	.	.	.	.	.	.	.	.	1.900	60	20	0,115	.
28	.	5e	.	.	.	.	20	0	2.500	55	t	0,137	.
29	.	.	.	.	.	.	.	.	2.000	40	t	0,080	.
30	.	.	.	.	.	.	.	.	3.100	20	t	0,062	.
MAI													
1	20e	.	.	.	.	.	.	.	2.500	15	t	0,038	.
2	.	.	.	.	.	.	10	0	2.400	15	t	0,036	.
3	.	10e	.	.	.	.	.	.	2.300	15	t	0,035	.
4	.	.	.	.	.	.	.	.	2.800	15	t	0,042	.
5	.	.	.	.	.	.	.	.	3.500	10	t	0,035	.
6	25e	.	.	.	.	.	.	.	3.200	10	t	0,032	.
7	.	.	.	.	.	.	.	.	2.800	5	t	0,014	.
8	.	15e	.	.	.	.	.	.	2.800	5	t	0,014	.

OBS. N° 6.476

T... Jean-Baptiste, 57 ans.

Brucellose avec hépatite (purpura et ictère)

16	35e	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
17	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
18	.	25e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
19	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
20	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
21	40e	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
22	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
23	.	30e	R.B.	.	50	.	0	0	700	0	0	.	.
24	.	.	.	.	.	.	**30**	t	1.350	**165**	**20**	**0,225** (1)	.
25	.	.	.	.	.	.	**50**	0	1.500	50	10	0,075	.
26	45e	.	.	.	30	.	30	0	1.500	50	5	0,075	.
27	.	.	.	.	.	.	20	0	1.900	35	t	0,067	.
28	.	35e	.	.	.	.	10	.	1.100	20	0	0,022	.
29	.	.	.	.	.	.	10	.	1.200	20	0	0,024	.
30	.	.	.	.	20	.	5		1.700	20	0	0,034	.
31	50e	.	.	.	.	.	.	.	1.700	15	0	0,025	.
JUIN													
1	.	.	.	.	.	.	.	.	1.200	15	0	0,018	.
2	.	40e	.	.	.	.	.	.	1.500	.	.	0,022	.
3	.	.	.	.	.	.	.	.	1.200	15	0	0,0118	.
4	.	.	.	.	20	.	.	.	1.200	15	0	0,0118	.
5	55e	.	.	.	.	.	.	.	1.100	15	0	0,017	.
6	.	.	.	.	10	.	.	.	800	10	0	0,008	.
7	.	45e	.	.	.	.	.	.	1.200	10	0	0,012	.
8	.	.	.	.	.	.	.	.	900	5	0	0,005	.
9	.	.	.	.	.	.	t	0	900	5	0	0,005	15,213
10	60e	.	.	.	.	.	.	.	1.100	t	0	.	.
11	.	.	.	.	.	.	.	.	1.200	t	0	.	.
12	.	50e	.	.	.	.	.	.	900	t	0	.	.
13	.	.	R.C.	.	.	.	t	0	900	t	0	.	.
14	.	.	.	.	.	.	t	0	1.000	**60**	t	**0,060** (2)	15,273
15	65e	.	.	.	.	.	.	.	1.100	t	0	.	.
16	.	.	.	.	.	.	t	0	300	t	0	.	.
17	.	55e	.	.	.	.	.	.	400	t	0	.	.
18	.	.	.	.	t	.	t	0	600	t	0	.	.
19	.	.	.	.	.	.	.	.	600		0	.	.
20	70e	.	.	.	.	.	0	0	900		0	.	.
21	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
22	.	60e	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
23	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
24	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0	0	.	.
25	75e(3)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

(1) Dosage des urines fractionnées

	Cm³ urine	S.t.	S.l.	Quantité éliminée (en S.t.)
6e h.	600	t	0	t
12e h.	250	300	t	0 g. 075
18e h.	200	600	100	0 g. 120
24e h.	300	100	30	0 g. 030

(2) Dosage des urines fractionnées

	S.t.	S l.
12me heure ...	40	0
26me heure ...	80	t

(3) Décès.

NÉCROPSIE

	S. t.	S. l.
Moelle sternale ...	t	0
Foie	50	0
Rein	t	0
Rate	t	0

3) *Déblocage du Rose bengale* : Le 11e jour il persiste une sulfamidomyélie de 25 mg. ; une injection de 4 cm³ de Rose bengale à 2 p. 100 la fait baisser en 48 h. à 5 mg. mais ne provoque qu'une très légère sulfamidurie de 0 g. 008 (maxima entre la 12e et la 18e heure).

Dans les cas jusqu'ici exposés la rétention tissulaire est modérée : elle n'entraîne pas, en tout cas, de conséquences fâcheuses. Il paraît en être tout autrement dans le cas suivant, où l'évolution défavorable a permis de fournir la preuve d'une rétention hépatique.

Observation VI. — Brucellose (melitensis) d'évolution mortelle avec purpura et ictère.

Résumé de l'observation clinique (obs. n° 6.476).

T... Jean-Baptiste, 57 ans, cultivateur, sans antécédent notable (en particulier pas de passé hépatique, ni d'éthylisme). Contamination professionnelle (garde un troupeau de brebis et de chèvres).

Début vers le 7 mars 1941. Ne s'alite qu'après trois semaines. Première ondulation thermique terminée vers le 5 avril ; malaises, rachialgies, état général parfait.

Entre à la Clinique Pasteur le 7 avril, au début d'une deuxième ondulation. Examen complètement négatif, sauf très légère hépatomégalie. Pas d'albuminurie ; hypochlorurie très marquée ; azotémie de 0 g. 28. Présence très légère de pigments et de sels biliaires dans les urines ; cholestérolémie de 1 g. 64, galactosurie provoquée normale. Séro-diagnostic de Wright positif à 1/320 ; intra-dermo réaction à la mélitine très fortement positive (pigmentation durable). On institue (au 32e jour) un traitement au 2090 : dose initiale de 6 grammes ; 40 g. en tout en 12 jours. En fin de traitement, apyrexie, très bon état général ; disparition de la chlorurie, mais traces légères d'albumine ; diurèse de 2 litres à 3 l. 500 avec élimination normale des chlorures et de l'urée.

Après 20 jours d'apyrexie : nouvelle poussée fébrile qui atteint rapidement 40° ; puis asthénie de plus en plus marquée, langue sèche, assourdissement des bruits du cœur et hypotension (Mx. 8,5, Mn. 5), splénomégalie palpable. Hémoculture positive (Br. melitensis), azotémie de 0 g. 45. Glycémie 1 g. 29 ; cholestérolémie 2 g. 80. Eruption purpurique à poussées successives, surtout importante aux membres inférieurs, mais s'étendant à l'abdomen, au thorax, aux avant-bras ; signe du lacet positif ; temps de saignement de 13 minutes ; temps de coagulation de 10 à 15 minutes ; irrétractilité du caillot ; leucopénie persistante avec conservation d'une formule normale ; plaquettopénie marquée.

Le 16 juin, fin de l'ondulation fébrile sans amélioration de l'état. Deux transfusions médullaires sont suivies d'une nette augmentation des plaquettes, sans autre résultat.

Une quatrième poussée fébrile se dessine à partir du 18 juin : asthénie profonde, polypnée et encombrement des bases pulmonaires, escarre sacrée, abolition des réflexes rotuliens, ictère, nausées et vomissements. Albuminurie : 0 g. 10 ; azotémie 0 g. 65.

Existus le 103e jour de la maladie.

Bilan Sulfamidé. (Voir tableau 6.)

1) *Au cours du traitement*, on note, après 24 heures, un taux de sulfamidémie de 90 mg pour 1000, mais comportant d'emblée une proportion importante (50 mg.) de sulfamidothiazol conjugué. A deux reprises, au cours du traitement, élévation brutale de la sulfamidémie : de 80 à 120 mg. le 5e jour, et de 30 à 80 mg. le 11e jour, malgré une posologie régulièrement dégressive. La proportion de sulfaminothiazol libre est minime.

L'élimination urinaire est également irrégulière, avec deux décharges spontanées les 7e et 12e jours, correspondant aux élévations de la sulfamidémie déjà notées. Le pourcentage de sulfamide combiné est de l'ordre des 2/3. La quantité totale de produit émise en fin de traitement est de 13 g. (soit 32,5 p. 100 de la dose ingérée).

2) *Après la fin du traitement*, persistance d'une sulfamidémie notable (10 mg. de sulfamide conjugué) au moins jusqu'au 9e jour, et d'une sulfamidurie jusqu'au 21e jour, totalisant 1 g. 543.

3) *Premier déblocage* : Au 30e jour, le sang et les urines étant libres de sulfamide, on dose 50 mg. dans la moelle sternale. Injection intraveineuse de 4 cm³ de solution de Rose bengale à 2 p. 100 ; réapparition d'une sulfamidémie de 30, puis de 50 mg. pour 1000 ; élimination urinaire, surtout marquée de la 12e à la 18e heure, de sulfamide à la concentration maxima de 600 gm. ; cette élimination se poursuivra 21 jours, totalisant 0 g. 670 de sulfamidothiazol, presque uniquement conjugué. Le taux de la sulfamidomyélie décroît ; il est encore de 10 mg. le 49e jour.

4) *Deuxième déblocage* : Le 51e jour, il ne reste que des traces du produit dans le sang et les urines ; une injection de 10 cm³ de Rouge congo à 1 p. 100 entraîne 60 mg. de sulfamidothiazol conjugué dans les urines.

En fin de maladie, il ne persistait plus de sulfamidothiazol dans le sang ni les urines et le dernier examen de la moelle sternale (8 jours avant le décès) ne montrait que des traces.

5) *Dosage dans les viscères* : Il n'existe que des traces de sulfamidothiazol combiné dans la moelle osseuse, le rein, la rate, mais 50 mg. pour 1000 dans le foie.

Les faits notables à retenir dans cette observation sont : les irrégularités du taux de sulfamidémie au cours du traitement ; la rétention tissulaire mise en évidence : 1° par la constatation, au 30e jour, d'un taux élevé de sulfamide dans la moelle sternale, 2° enfin et surtout par le *dosage dans le foie, 63 jours après la fin du traitement, de 50 mg. p. 1.000 (d'organes frais) de sulfamide* alors que les autres viscères et la moelle osseuse n'en contiennent que des traces. Il y a là preuve matérielle que la rétention (comme on pouvait s'y attendre) se fait essentiellement dans le foie.

Faut-il faire jouer un rôle au sulfamide retenu dans la pathogénie des complications présentées par le malade : purpura et hépatite avec ictère ? On sait que la fièvre de Malte, comme MM. les Professeurs L. Rimbaud et M. Janbon l'ont montré [13], réalise volontiers des syndromes hépatiques ; ces déterminations semblent être plus fréquentes et graves chez les mélitococciques soumis à une chimiothérapie (arsenicale en particulier). La question mérite donc d'être posée.

Dans le cas précédent, l'instauration du traitement avait été précédée d'une exploration hépatique assez complète ; le résultat en avait été bon en dehors de très légères traces de pigments et sels biliaires dans les urines. Le traitement entrepris fut admirablement supporté et l'évolution ultérieure laissa une impression d'abord très favorable. Ce n'est que secondairement, un mois environ après la fin du traitement, que se manifestèrent les premiers symptômes d'insuffisance hépatique qui devait emporter le malade ; la vérification de la rétention hépatique du sulfamidothiazol prend de ce fait, semble-t-il, une signification indéniable.

CHAPITRE IV

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR LES RÉSULTATS OBTENUS DANS LES OBSERVATIONS MENTIONNÉES ET ESSAI D'INTERPRÉTATION.

L'étude de ces observations et les bilans sulfamidés qui ont été minutieusement établis pour chacune d'elles prêtent à une série de considérations que nous allons exposer, en donnant le reflet des conclusions auxquelles a, *pour l'instant*, abouti le Professeur JANBON [11].

On voit que, dans l'ensemble, les résultats obtenus avec la sulfamidopyridine et le sulfamidothiazol sont assez comparables. *Cela ne signifie nullement que les conclusions auxquelles nous aboutissons pour l'étude de ces deux corps soient applicables aux autres composés sulfamidés.*

Les faits observés au cours des observations ci-dessus rapportées peuvent être ainsi synthétisés :

1° LE BILAN SULFAMIDÉ. Résultats des dosages de la sulfamidopyridine et du sulfamidothiazol dans les divers liquides biologiques.

1° La précocité et l'importance de la sulfamidoconjugaison est remarquable.

Dès les premières heures, le taux du sulfamide combiné est de l'ordre moyen de 40 à 60 p. 100 dans le sang et dans les urines. Cette proportion s'accroît d'ordinaire notablement au cours du traitement.

2° Les taux de sulfamide dans le sang et le liquide céphalo-rachidien présentent ordinairement leur maximum des les premières 24 heures.

Leur valeur respective s'exprime par des chiffres décroissants. Ces taux s'abaissent en cours de traitement plus rapidement pour le liquide céphalo-rachidien que pour le sang.

3° Un taux notable de sulfamidémie et de sulfamidurie persiste pendant un temps assez long après la fin de l'adminnistration du produit.

Ce temps est de 8 à 14 jours dans le sang, 10 à 17 jours dans les urines. Le produit est décelé à l'état de traces pendant quelques jours encore. Cette durée n'est pas proportionnelle à la quantité notable de la dose administrée.

4° Le caractere partiel de l'élimination urinaire est a noter.

Cette donnée, en contradiction avec les résultats obtenus par d'autres auteurs, n'est évidemment valable que pour les doses (moyennes et fortes) qui ont été utilisées dans les observations précédentes. Le pourcentage de la quantité de sulfamide retrouvée dans les urines par rapport à la dose administrée paraît (dans l'ensemble et compte tenu des variations individuelles) d'autant plus faible que la dose totale a été plus importante.

IIº L'étude de la SULFAMIDOMYÉLIE, test de fixation ou de rétention tissulaire, conduit aux constatations suivantes :

1º La sulfamidomyélie est toujours supérieure à la sulfamidémie. La différence est de l'ordre de 20 à 30 milligrammes.

2º Le taux maximum est réalisé très précocement. Comme dans le sang et le liquide céphalo-rachidien il est réalisé dès le premier dosage de 24 heures, dans la plupart des cas ; plus tôt (18e, 16e heure) lorsque la ponction sternale a pu être effectuée dans des délais plus courts.

3º Le taux du sulfamide médullaire s'abaisse progressivement (du moins dans les observations précédentes où a été adoptée une posologie dépressive), mais moins rapidement que la sulfamidémie (qui fléchit elle-même moins vite que la sulfamidorachie).

En fin de traitement, la différence s'exprime par un chiffre d'ordinaire un peu plus important que celui de la différence initiale.

4º Après la fin du traitement, on observe une persistance plus ou moins longue de la sulfamidomyélie qui excède toujours en importance et en durée la sulfamidémie.

IIIº LE PHÉNOMÈNE DE BLOCAGE : sa mise en évidence par le déblocage.

Il est toujours possible de mobiliser une certaine quantité du sulfamide fixé, par des injections de Rose bengale ou de Rouge congo.

Le phénomène s'est produit avec une particulière netteté dans une des observations exposées plus haut, et concernant une méningite cérébro-spinale avec septicémie à méningocoques traitée par le Dagénan (obs. nº 6.418, tableau I). On y note l'irrégularité, en cours de traitement, du taux de la sulfamidémie et de la sulfamidorachie, dont les valeurs s'abaissent brusque-

ment de 70 à 20 mmg. p. 1.000 (sang) et à 15 mmg. (liquide céphalo-rachidien) pour se relever rapidement à 60 mmg. (sang) et à 40 mmg. (liquide céphalo-rachidien), malgré la diminution des doses quotidiennes. Dès la fin du traitement, *alors qu'il n'existe plus trace de sulfamide dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien*, une injection de Rose bengale entraîne une élimination urinaire massive de 5.100 g. en 14 heures, et la réapparition d'une sulfamidémie de 25 mmg. et d'une sulfamido-rachie de 15 mmg. pour 1.000.

Chez un autre malade (obs. nº 6.476, tableau VI) atteint de fièvre de Malte et traité par le 2090, on constate, malgré une posologie dégressive, une élévation brutale de la sulfamidémie de 80 à 120 mmg. le cinquième jour, et de 30 à 80 mmg. le onzième jour. A ces variations correspondent des irrégularités de l'excrétion urinaire avec deux décharges spontanées les septième et douzième jours.

Ces faits, que montrent les dosages régulièrement effectués en cours de traitement, peuvent, on le voit, se produire avec la sulfamidopyridine comme avec le sulfamidothiazol.

Les résultats sont sensiblement concordants, et voici l'essentiel des constatations faites :

1º Après l'injection de Rouge Congo et de Rose Bengale, L'ÉLIMINATION URINAIRE montre toujours, par rapport aux chiffres antérieurement notés, une augmentation plus ou moins sensible du taux sulfamidé par litre, et une excrétion pondérable accrue en plus ou moins grande proportion. Cette augmentation se fait dans les 24 heures qui suivent l'injection ; *elle est à son maximum dans les fractions urinaires II et III* (*donc de la* 6e *à la* 18e *heure*). Exceptionnellement l'élimination peut être retardée de 24 ou 48 heures (observation nº 6.469, tableau IV).

Le phénomène est encore plus évident lorsque le déblocage est réalisé non en cours d'élimination, mais alors que celle-ci s'est déjà spontanément tarie, plus ou moins longtemps après la cessation du traitement. On constate alors la réapparition, dans les mêmes délais, du sulfamide dans les urines.

Cette élimination est quelquefois éphémère ; on peut la voir

aussi se prolonger un certain nombre de jours (25 jours dans l'observation n° 6.476, 19 jours dans l'observation n° 6.520). Elle est surtout représentée par du sulfamide acétylé ; cependant une petite partie est constituée, mais très passagèrement, par du sulfamide libre.

2° La sulfamidémie et, éventuellement, la sulfamidorachie sont modifiées parallèlement et d'une manière constante. L'injection de Rouge congo et de Rose bengale provoque une augmentation du taux de la sulfamidémie et, lorsqu'elle a été dosée, de la sulfamidorachie ; le chiffre du liquide céphalo-rachidien reste toujours nettement au-dessous de celui du sang. Les chiffres maxima sont notés, d'ordinaire, 24 heures (quelquefois 48 heures) après l'injection.

Lorsque la sulfamidémie était préalablement nulle, on voit se produire la réapparition de sulfamide dans le sang, à des taux souvent très importants (20, 30, 50 mmg.). Il s'agit dans ces cas, exclusivement ou presque, de sulfamide conjugué.

Comme pour les urines, le déblocage ainsi réalisé peut persister et dans l'observation n° 6.476 plus haut citée, la sulfamidémie a été constatée pendant 25 jours ; dans l'observation n° 6.520 pendant 10 jours.

3° La sulfamidomyélie montre au contraire constamment des valeurs décroissantes, et le plus souvent, rapidement décroissantes à la suite de l'injection. **Tout se passe comme si l'injection du colorant libérait le sulfamide retenu dans la moelle osseuse, le mettait en circulation dans le sang (et les humeurs) et rendait ainsi possible son excrétion urinaire.** Ce qui paraît confirmer indiscutablement cette manière de voir, c'est que chaque fois que, le sang et les urines étant libres de sulfamide, nous avons constaté une rétention médullaire, il a toujours été possible de déclencher les phénomènes de déblocage ; au contraire, et fait essentiel, *quand la moelle osseuse est vide de sulfamide, l'épreuve s'avère franchement négative.*

Voilà quelles sont les données fournies par la mise en œuvre systématique du déblocage. Ajoutons que le phénomène se produit indifféremment et de façon identique avec le Rouge Congo

et le Rose Bengale ; que, lorsque plusieurs tentatives successives peuvent être faites (toute nouvelle administration du médicament étant bien entendu exclue), la première donne toujours des résultats nets, la deuxième provoque une mobilisation d'importance infiniment moindre et les suivantes ne sont suivies d'aucun effet, et ceci que l'on utilise, dans un cas donné, un seul colorant ou successivement l'un puis l'autre colorant.

CONCLUSIONS

Il existe normalement, tout au moins pour les deux produits étudiés (LA SULFAMIDOPYRIDINE ET LE SULFAMIDOTHIAZOL) **un processus de blocage du sulfamide**, probablement réalisé par le système réticulo-endothélial. Ce processus est, dans la règle, modéré et peu appréciable par les seuls dosages usuels. Dans certaines circonstances (à préciser, mais où la posologie utilisée, le fonctionnement du foie, et, d'une manière générale, la qualité du terrain doivent représenter les éléments essentiels du problème), il peut devenir notablement plus important.

CES DONNÉES SONT BASÉES :

I° Sur l'étude du **bilan sulfamidé** qui nous montre :

a) *La précocité et l'importance* de la sulfamido-conjugaison ;

b) *Les variations* parfois importantes des taux de sulfamide dans les diverses humeurs, en cours de traitement sulfamidique continu ;

c) *La persistance*, pendant un temps assez long après la fin de l'administration du produit, d'un taux notable de sulfamidémie et de sulfamidurie ;

d) Le caractère *partiel* de l'élimination urinaire.

II° Sur l'étude de la **sulfamidomyélie** qui nous permet de vérifier constamment :

a) Un taux de la sulfamidomyélie d'emblée *supérieur* à celui de la sulfamidémie ;

b) En cours de traitement dégressif, l'abaissement *moins rapide* dans la moelle que dans le sang, du taux du sulfamide ;

c) La persistance plus ou moins longue après la fin du traitement d'une sulfamidomyélie qui *excède toujours en importance et en durée* la sulfamidémie.

III° Sur l'étude du phénomène de **déblocage systématique** par des injections de ROSE BENGALE ou de ROUGE CONGO.

Cette étude nous montre qu'il est toujours possible de mobiliser une certaine quantité du sulfamide fixé, par des *injections de Rose Bengale ou de Rouge Congo*. Les faits qui nous mènent à cette affirmation sont les suivants :

Après injection de l'un de ces colorants on constate que :

a) L'élimination urinaire montre toujours, par rapport aux chiffres antérieurement notés, une *augmentation* plus ou moins sensible du taux sulfamidé par litre ;

b) La sulfamidémie et, éventuellement, la sulfamidorachie sont *modifiées parallèlement* et d'une manière constante ;

c) La sulfamidomyélie montre au contraire constamment des valeurs *décroissantes*.

Tout se passe donc comme si l'injection du colorant libérait le sulfamide retenu dans la moelle osseuse, le mettait en circulation dans le sang (et les humeurs) et rendait ainsi possible son excrétion urinaire.

Le blocage semblant prouvé par les faits qui précèdent, notons que, lorsqu'il devient excessif, il peut avoir des conséquences préjudiciables.

1° Il est une des causes principales de la *sulfamido-résistance.*

2° Par ailleurs, et en dehors des insuccès thérapeutiques, il est possible que ce blocage ait un *retentissement fâcheux sur les organes mêmes où il s'effectue avec le maximum d'intensité.* Il a pu être tenu pour responsable du syndrome agranulocytaire observé dans un des cas relatés plus haut, la constatation ayant été faite que la moelle renfermait près de six fois plus de sulfamide que le sang. Le déblocage, abaissant rapidement le taux de la sulfamidomyélie, paraît avoir réalisé la condition de la guérison.

Nous sommes loin, on le voit, de la notion d'un simple « transit » des sulfamides dans l'organisme.

BIBLIOGRAPHIE

1. GERMAIN (A.), GAUTRON (G.) et MORAUD (P.). — Phénomène de blocage du sulfamide en cours du traitement d'une méningite à pneumocoques. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 5 avril 1940. *Bull. et Mém.*, 3e série, nº 11, p. 167.)

2. GERMAIN (A.), MORAUD (P.) et GAUTRON (G.). — Etude sur le blocage du sulfamide au cours de la sulfamidothérapie ; possibilité de déblocage par le rose bengale. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 mai 1940. *Bull. et Mém.*, 3e série, nº 16, p. 306.)

3. JANBON (M.), KOHN (R.), LAZERGES (P.) et SARRAN (R.). — Gonococcie sulfamido-résistante. Mise en évidence d'une rétention tissulaire de la sulfamidopyridine. (*Soc. des Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 6 juin 1941.)

4. GOUGEROT et GROLLET. — Sulfamido-résistance. (*Soc. Franç. de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 14 nov. 1940.)

5. JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — A propos d'un cas d'agranulocytose post-sulfamidique. Etude de la rétention tissulaire de la sulfamidopyridine ; son rôle dans la pathogénie de la granulocytose. (*Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 6 juin 41.)

6. JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — Le dosage des sulfamides dans la moelle sternale. Intérêt de la sulfamidomyélie comme test de la rétention tissulaire des sulfamides. (*Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 27 juin 1941.)

7. JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et SARRAN (R.). — Dosage systématique de la sulfamidopyridine (Dagénan) et du sulfamidothiazol (2090) dans la moelle sternale, le sang, le L.C.R. et les urines. Constance de la rétention tissulaire. Intérêt du déblocage. (*Soc. Sc. méd. et biol. de Montpellier*, 27 juin 1941.

8. JANBON (M.) et CHAPTAL (J.). — Le rôle des tissus dans le métabolisme des sulfamides. (*L'Echo Médical des Cévennes*, nov. 1941.)

9. JANBON, (M.) CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et BOSC (R.). — La notion de fixation tissulaire des sulfamides. Commentaires de quelques résultats de dosage systématique de la sulfamidopyridine (Dagénan) dans les humeurs et les urines. (*Revue Médicale de France*, en cours d'impression.)

10. JANBON (M.), CHAPTAL (J.), LAZERGES (P.) et SARRAN (R.). — Commentaires de quelques résultats de dosage systématique de sulfamidothiazol (2090) dans les humeurs et les urines. (*Revue Médicale de France*, à paraître.)

11. JANBON (M.) et CHAPTAL (J.). — La fixation tissulaire des sulfamides. (A paraître.)

12. PAGET (M.). — Le dosage des corps du type sulfamilamide libres ou conjugués dans les liquides biologiques. (*Bull. de Pharmacie du Sud-Est*, 3e et 4e trim. 1940.)

13. RIMBAUD (L.) et JANBON (M.). — Le foie dans la Mélitococcie. (*Journal Médical Français*, mars 1936.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 11

Préambule 13

CHAPITRE PREMIER

Le Phénomène de Blocage des Sulfamides.

I° Travaux antérieurs 17

II° Intérêt de la question 20

CHAPITRE II

Technique des Recherches.

I° Contrôle biologique des malades 23

II° Principe et Technique des dosages 25

CHAPITRE III

Faits cliniques et résultats des dosages systématiques de la Sulfamidopyridine et du Sulfamidothiazol dans les humeurs et les urines .

I° Sulfamidopyridine 30

II° Sulfamidothiazol 55

CHAPITRE IV

Considérations générales sur les résultats obtenus dans les observations mentionnées et essai d'interprétation.

I° Etude du bilan sulfamidé 78

II° Etude de la sulfamidomyélie 79

III° Mise en évidence du phénomène de blocage par le moyen du déblocage 79

Conclusions 83

Bibliographie 87

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je reste fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de censeur de tour j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Contribution à l'étude du phénomène de blocage au cours des traitements sulfamidés. (Sulfamidopyridine et Sulfamidothyazol, par

André POIRIER-COUTANSAIS

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 27 Novembre 1941.

Le Professeur,
JANBON.

Vu :

Montpellier, le 27 Novembre 1941.

Le Doyen,
GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 1er Décembre 1941.

Le Recteur,
Pour le Recteur :
Le Vice-Président du Conseil l'Université,
Augustin FLICHE